







DISSERTATIONS— UND FOTODRUCK FRANK oHG  
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Klinik und Poliklinik  
für Radiologie  
der Universität München  
Direktor : Prof. Dr. med. J. Lissner

und dem

Strahlenbiologischen Institut  
der Universität München  
Vorstand : Prof. Dr. O. Hug

Die Wachstumskinetik von Lungenmetastasen  
menschlicher Tumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Bernhard Kiesel  
aus  
Wangen/Allgäu  
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität  
München

Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. K.R. Trott

Mitberichterstatter : Prof. Dr. O. Hug

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 19.12.1978



MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET!



1. Einleitung

- 1.1. Begriffsbestimmung
- 1.2. Fragestellung
- 1.3. Methodik
- 1.3.1. Stichprobenziehung
- 1.3.2. Statistische Methoden
- 1.3.3. Variation der Stichproben

2. Material und Methode

- 2.1. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.2. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.3. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.4. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.5. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.6. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.7. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.8. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.9. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung
- 2.10. Stichprobe
  - a. Stichprobenziehung
  - b. Stichprobenziehung
  - c. Stichprobenziehung
  - d. Stichprobenziehung
  - e. Stichprobenziehung
  - f. Stichprobenziehung

Den Herren PD Dr. med. H.-G. Heinze und Dr. med. K.R. Trott  
danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die freund-  
liche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

- 2.5.1 Stichprobenziehung
- 2.5.2 Stichprobenziehung
- 2.5.3 Stichprobenziehung



I. Einleitung

- 1.1 Begriffsbestimmung
- 1.2 Fragestellung
- 1.3 Wachstumsmodelle
  - 1.3.1 Exponentielles Wachstum
  - 1.3.2 Lineares Wachstum
  - 1.3.3 Wachstum als eine Gompertz-Funktion

II. Material und Methodik

- 2.1 Krankengut
  - a Keine Therapie
  - b Zahl der Röntgenaufnahmen
  - c Begrenzung der Lungenmetastasen
  - d Untere Grenze der Erkennbarkeit
  - e Geometrie der Aufnahmen
  - f Zusammensetzung des Materials
- 2.2 Methoden
  - 2.2.1 Masstabmethode
  - 2.2.2 Durchpauismethode
  - 2.2.3 Verwendete Methode
  - 2.2.4 Schwierigkeit der Begrenzung
  - 2.2.5 Zuverlässigkeit der Messung
- 2.3 Bestimmung des Volumens
  - 2.3.1 Bestimmung des Volumens runder Metastasen
  - 2.3.2 Bestimmung des Volumens nicht runder Metastasen
  - 2.3.3 Bestimmung des mittleren Volumens aus beiden Messungen
- 2.4 Graphische Darstellung
- 2.5 Berechnung der Volumenverdoppelungszeit TDT für jede Metastase, histologische Gruppe und das gesamte Patientengut
  - 2.5.1 Bestimmung der Volumenverdoppelungszeit TDT
  - 2.5.2 Bestimmung der Volumenverdoppelungszeit TDT histologischer Gruppen für einzelne Volumenbereiche
  - 2.5.3 Bestimmung mittlerer Volumenverdoppelungszeiten mit verschiedenen Methoden für jede Metastase, histologische Gruppe und das gesamte Patientengut

- 2.5.4 Graphische Darstellung der TDTm histologischer Gruppen
- 2.5.5 Einteilung des Patientengutes in Altersklassen
- 2.5.6 Klassifikation der Wachstumsgeschwindigkeit

### III. Ergebnisse

- 3.1 Zahl der Patienten, Metastasen und Messungen
- 3.2 Reproduzierbarkeit der Methode
- 3.3 Zur Bearbeitung des Krankengutes
- 3.4 Wachstumskurven von 4 Lungenmetastasen eines Chondromyxosarkoms
- 3.5 Wachstumskurven von 4 Lungenmetastasen eines Bronchusplattenepithelcarcinoms
- 3.6 Wachstumskurven von 6 Lungenmetastasen eines Parotismischtumors
- 3.7 Einteilung des Patientengutes in 6 verschiedene Gruppen
- 3.8 Mittlere Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen in verschiedenen Volumenbereichen für 5 histologische Gruppen mit Angabe des Variationskoeffizienten
- 3.9 Vergleich mittlerer Volumenverdoppelungszeiten für verschiedene histologische Gruppen
- 3.10 Unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten von Lungenmetastasen verschiedener histologischer Gruppen
- 3.11 Graphische Darstellung der Tumorverdoppelungszeit für jede Metastase in 5 histologischen Gruppen
- 3.12 Beziehungen zwischen dem Alter der Patienten und der Volumenverdoppelungszeit
- 3.13 Die Verdoppelungszeiten von Lungenmetastasen von Primärtumoren vier verschiedener histologischer Gruppen und ihre Streuung

### IV. Diskussion

### V. Zusammenfassung

### VI. Literaturverzeichnis

## I. Einleitung

Im Verlaufe der Geschichte der experimentellen Biologie hat es nicht an Versuchen gefehlt, das Wachstum biologischer Objekte, darunter auch von Tumoren, quantitativ zu erfassen und mit mathematischen Formeln zu beschreiben. Die sporadisch gebliebenen Arbeiten haben lange keine Bedeutung für die Klinik gefunden. Es ist das Verdienst von Collins, Loeffler und Tivey ( 9 ), 1956 und in den folgenden Jahren die Aufmerksamkeit auf die Wachstumsgeschwindigkeit menschlicher Tumoren gelenkt zu haben.

### 1. 1 Begriffsbestimmung

Zu den charakteristischen Eigenschaften einer bösartigen Geschwulst gehört die dauernde Grössenzunahme. Wenn man beispielsweise von einer als Rundherd wachsenden Geschwulst die Grösse misst und nach einem bestimmten Zeitintervall erneut bestimmt, so kann man die Geschwindigkeit des Wachstums des Rundherdes berechnen. Die Zeitspanne, innerhalb derer der Tumor seine Ausgangsmasse verdoppelt, nennt man die Volumenverdoppelungszeit ( Tumor Doubling Time = TDT ).

An Lungentumoren wurde erstmalig das Wachstum von Tumoren gemessen und mathematisch beschrieben ( 9 ). Seither sind im ausländischen und deutschem Schrifttum ( 4,10,19,20,21,22, 32,36,37,52,69,70,71,90,91,92,etc. ) mehrere Arbeiten erschienen, die sich mit der röntgenologischen Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit von malignen Rundherden der Lunge befassen.

Ein Rückschluss von der Tumorgrösse auf den Tumorerhalt ist nur bedingt möglich, besonders bei der röntgenologischen Bestimmung der Tumormassen. Ebenso bleibt in / mit der Volumenverdoppelungszeit das qualitative Verhalten eines Tumors - Streufähigkeit, Art des Wachstums, Angehen von Tumorzellen, Zellverlust, zellkinetische Parameter, Nekrosen u. a. m. - unberücksichtigt.

Die Volumenverdoppelungszeit als Masseinheit wird folglich niemals vollständig das Verhalten von Tumoren, den Grund der

biologischen Malignität, wiedergeben oder bestimmen können. Dennoch bietet sich die Verwendung der Volumenverdoppelungszeit als ein nutzbringendes Kriterium der Wachstumseigenschaften eines Tumors an. Sie ist als Masseinheit definiert und somit jederzeit reproduzierbar.

## 1. 2 Fragestellung

Diese Arbeit will an Hand des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München untersuchen, wie die Lungenmetastasen nichtbehandelter Patienten wachsen. Im Gegensatz zu ihren Primärtumoren sind die Lungenmetastasen in den meisten Fällen über längere Zeit zu beobachten, da sie indirekt mit Hilfe der Röntgenologie gemessen werden können und ausserdem nach Diagnosestellung nicht wie die Primärtumoren zumeist einer Therapie zugeführt werden. Die Möglichkeit der ziemlich genauen Bestimmung der Durchmesser von Lungenmetastasen und, dank ihrer sphärischen Form, ebenso ihres Volumens, bietet die Chance, Änderungen der Grösse dieser Tumoren röntgenologisch zu beachten und an der messbaren Grössenzunahme des Tumors die Geschwindigkeit ihres Wachstums zu berechnen.

## 1. 3 Wachstumsmodelle

In der Literatur werden verschiedene Wachstumsmodelle diskutiert, die unter Verwendung experimenteller Daten von Tier und Mensch das Wachstum von Tumoren zu beschreiben versuchen. Zum besseren Verständnis dieser Arbeit werden die verschiedenen Modelle kurz erläutert und in einer Graphik dargestellt.

### 1. 3. 1 Exponentielles Wachstum ( 4,9,19,20,21,22,32,33,88,90,91, 92,93 ) Abb. 1

Mathematisch formuliert bedeutet exponentielles Wachstum, dass die Grössenzunahme in jedem Augenblick des Wachstums proportional seiner jeweiligen Grösse ist :

$$\frac{dV}{dt} = \lambda \quad ( \text{Gl. 1} )$$

Es wird durch folgende Formel beschrieben :

$$V(t) = V_0 e^{\lambda t} \quad (\text{Gl. 2})$$

dabei bedeutet  $V(t)$  das Volumen des Tumors nach der Wachstumszeit  $t$ ,  $V_0$  das Volumen zum Zeitpunkt  $t = t_0$  und  $\lambda$  eine Wachstumskonstante.

$\lambda$  als Wachstumskonstante ist ein Mass des Tempos des Wachstums des Volumens bzw. der Zahl der Zellen. Bei exponentiellem Wachstum bleibt der Wachstumsfaktor und die Tumorverdoppelungszeit mit zunehmender Grösse des Tumors gleich. Diese Theorie beinhaltet 4 Annahmen :

- a. Alle Zellen oder ein stets konstanter Teil  $a$  des Tumors nehmen an der Zellproduktion teil.
- b. Sämtliche Tochterzellen entwickeln sich zur Grösse der Zellen der vorausgegangenen Generationen.
- c. Die Intervalle zwischen den einzelnen Zellteilungen sind während der gesamten Dauer des Tumorstwachstums gleich lang.
- d. Die Summe von Zellproduktionsrate und Zellverlustrate bleibt konstant.

### 1. 3. 2 Lineares Wachstum ( 12 ) Abb. 1

Die mathematische Beschreibung dieses Modells lautet :

$$V(t) = V_0 + \lambda K t \quad (\text{Gl. 3})$$

dabei bedeutet  $V(t)$  das Volumen des Tumors nach der Wachstumszeit  $t$ ,  $V_0$  das Volumen zum Zeitpunkt  $t = t_0$ , wobei  $t_0$  = Zeit zum Beginn der Untersuchung sein kann. Auch hier ist  $\lambda$  eine Wachstumskonstante und  $K = V_{aw}$  eine Konstante, wobei  $V_a$  sich aus folgender Gleichung ableitet :

$$V_a = \frac{4}{3} \pi (r^3 - (r - \gamma)^3) \quad (\text{Gl. 4})$$

unter  $\gamma$  versteht man die äussere Schicht des Tumors mit konstanter Dicke.

Das Volumen ist hierbei eine lineare Funktion der Zeit. Die Volumenverdoppelungszeit nimmt mit zunehmender Grösse

des Tumors sehr stark zu.

Diese Theorie geht von der Annahme aus, dass nur eine konstante Anzahl aktiver Zellen bzw. ein stets konstantes aktives Volumen an der Zellproliferation teilnimmt und diese Zellen in der Regel in der Peripherie des Tumors gelegen sind, während zentral keine oder nur geringe Zellproliferation stattfindet.

### 1. 3. 3 Wachstum als eine Gompertz - Funktion ( 35,36,37,74,89 )

Abb. 1

Die Gompertz - Funktion versucht den Umstand zu beschreiben, bei dem die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors mit zunehmender Grösse des Tumors exponentiell abnimmt. Hieraus ergibt sich ein asymmetrischer Typ des sigmoidalen Wachstums, bei dem der Wendepunkt auftritt, wenn das Volumen 37 % des endständigen Plateauvolumens erreicht hat.

Die exakte mathematische Beschreibung dieses Modells wird durch die Gleichung 5 gegeben, die wie folgt lautet :

$$V(t) = V_0 e^{\frac{A}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t})} \quad (\text{Gl. 5})$$

dabei bedeutet  $V(t)$  wiederum das Volumen zur Zeit  $t$ ,  $V_0$  das Volumen zur Zeit  $t = t_0$ ,  $A$  die Wachstumskonstante,  $\alpha$  die Bremskonstante und  $e$  die Basis des natürlichen Logarithmus.

Wenn man in Gleichung 5  $e^{-\alpha t}$  als eine Potenzreihe in  $\alpha t$  ansieht, erkennt man sofort, dass für kleine Werte von  $\alpha t$  die Wachstumsfunktion ( Gl. 5 ) reduziert wird zu :

$$V(t) = V_0 e^{At} \quad (\text{Gl. 6})$$

, d.h. einem einfachen exponentiellen Wachstum.

Diese Tatsache hat 2 praktische Folgen :

- a. Im Falle, dass  $\alpha$  endlich ist, d. h. ein hemmender Effekt auf das Wachstum des Tumors sich auswirkt, wird  $\alpha t$  initial klein sein, wenn  $t$  noch verschwindend klein ist. Somit wird das Tumorwachstum als ein ein-

faches exponentielles Wachstum beginnen und wird von diesem mehr und mehr langsamer werden, wenn die Zeit fortschreitet.

- b. Im speziellen Fall, dass kein hemmender Effekt sich während des Tumorwachstums auswirkt,  $\alpha$  also gleich Null ist, wird das Wachstum des Tumors durchweg exponentiell sein.

Somit beinhaltet die Gompertz - Funktion einfaches exponentielles Wachstum als einen Spezialfall, wenn  $\alpha$  Null ist.

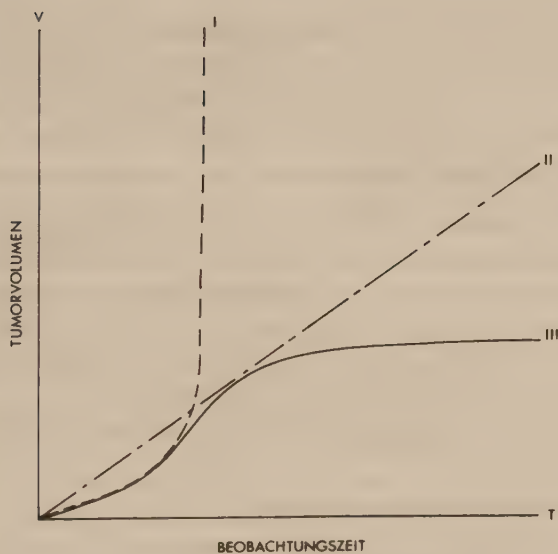


Abb. 1.-Darstellung eines exponentiellen (I.---), linearen (II.-.-.-) und Gompertz - Wachstums (III.——) in linearem Maßstab.

## II. Material und Methodik

### 2. 1 Krankengut

Bei Durchsicht der Krankengeschichten der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München aus den Jahren 1960 - 1970 fanden sich bei einem Krankengut von etwa 12000 Patienten 165 nicht behandelte Patienten mit zum Teil solitären, zum Teil multiplen Rundherden in der Lunge mit längeren oder kürzeren Verlaufsserien. Von diesen 165 Patienten erfüllten nur 38 folgende Kriterien, die eine quantitative Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit der Lungenmetastasen erlaubten.

#### a. Keine Therapie

Bei allen Patienten war keine Therapie in Form von Cytostatika, Verabreichung von radioaktiven Präparaten oder Bestrahlungen der Lungenfelder durchgeführt worden. Diese Bedingung war bei allen 165 Patienten erfüllt.

#### b. Zahl der Röntgenaufnahmen

Ausgewählt wurden die Fälle, von denen mindestens 2 Aufnahmen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 7 Tagen oder einer deutlichen Grössenänderung vorlagen. Diese Bedingung war bei vielen der 165 Patienten nicht erfüllt, da zum Teil keine Aufnahmen mehr vorhanden waren bzw. nur eine Aufnahme gemacht worden war.

Von 29 Patienten standen 3 und mehr Aufnahmen zur Verfügung.

#### c. Begrenzung der Lungenmetastasen

Ein grosser Teil der Lungenmetastasen war bei Betrachtung aus üblicher Entfernung von 1.0 - 1.5 Meter allseitig von Lungengewebe umgeben, gut abgrenzbar und nur in wenigen Fällen von Reaktionen in Form einer Pleuritis, Pneumonie, Atelektase, usw. begleitet. Legte man aber den Zirkel zur genauen Messung an, so war die Begrenzung gegenüber

der Lunge in vielen Fällen nicht scharf, sondern sie wies kleinere oder grössere, feine oder grobe Ausbuchtungen und Einziehungen auf, die auch nicht immer die gleiche Strahlendichte wie der übrige Tumor besaßen.

Gelappte, polyzyklische Verschattungen wurden nicht ausgewertet; es wurden nur die Verschattungen bearbeitet, die rund oder oval begrenzt waren.

#### d. Untere Grenze der Erkennbarkeit

Als untere Grenze der Erkennbarkeit von Lungenmetastasen wurde in einigen Fällen ein Wert von 0.5 - 1.0 cm angenommen. Fleckschatten in der Größenordnung von 0.5 cm können verschiedene Ursachen haben und wurden deshalb nicht unmittelbar als Lungenmetastasen angesehen. Die Verlaufsserie zeigte jedoch, dass auf Grund von retrospektiven Untersuchungen bei guter Bildqualität und Aufnahmetechnik eine gutbegrenzte Verschattung als Lungenmetastase identifiziert werden konnte.

Es wurden alle Patienten von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen, bei denen nur kleine Fleckschatten vorhanden waren, die nicht eindeutig als Lungenmetastasen zu klassifizieren waren.

#### e. Geometrie der Aufnahmen

Bei allen Röntgenaufnahmen aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München handelt es sich um mit Belichtungsautomatik und konstanter Geometrie hergestellte Lungenstandardaufnahmen in Grossformat, die automatisch entwickelt wurden. Nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten waren zusätzliche Aufnahmen im latero - lateralen Strahlengang vorhanden, die bei der weiteren Bearbeitung berücksichtigt wurden.

Röntgenaufnahmen, die in anderen Instituten angefertigt worden waren, konnten nicht unmittelbar mit der in Standardtechnik - 180 cm Fokus - Bild - Abstand, Hartstrahltechnik, Belichtungsautomatik, automatische Entwicklung - hergestellten Röntgenaufnahmen verglichen

werden. Beim Vergleich von Röntgenaufnahmen aus anderen Instituten wurden die folgenden Kriterien beachtet, auf die schon Wolff, G. et al. ( 90 ) hingewiesen haben :

Vergleich der Lage von Sternoclaviculargelenke, fester Knochenpunkte wie Wirbelkörper oder proximaler Rippenteile, Messung stets zwischen den Rippen.

Der Vergrößerungsfaktor wurde bei dem benutzten Fokus-Bild-Abstand von 180 cm vernachlässigt.

#### f. Zusammensetzung des Materials

Die Histologie des Primärtumors ist bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten bekannt und zwar in den meisten Fällen vor dem röntgenologischen Auftreten von Lungenmetastasen.

Das Patientengut setzt sich zusammen aus

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Nierencarcinome           | 8  |
| Adenocarcinom Rectum      | 4  |
| Plattenepithelcarcinom    | 10 |
| Sarkom                    | 6  |
| Melanom                   | 3  |
| Mammacarcinom             | 2  |
| Parotismischtumor         | 1  |
| Blasenschleimhautcarcinom | 1  |
| Basalzellenepitheliom     | 1  |
| Zylindrom                 | 1  |
| Unbekannt                 | 1  |

## 2. 2 Methoden

Zur Messung von Lungenmetastasen stehen grundsätzlich 2 Methoden zur Wahl.

### 2. 2. 1 Masstabmethode

Ein kalibriertes Lineal wird über die beleuchtete Röntgenaufnahme gelegt und der grösste sowie der grösste senkrecht daraufstehende Durchmesser gemessen. Mit Hilfe der erhaltenen Daten lässt sich dann das Volumen der Rundherde ermitteln.

## 2. 2. 2 Durchpausmethode

Ein durchsichtiges Papier wird über die beleuchtete Röntgenaufnahme gelegt und mit einem geeigneten Bleistift die Kontur der Lungenmetastase umfahren, so wie sie dem Untersucher erscheint. Dieses planimetrische Verfahren erlaubt eine Flächenbestimmung der Rundherde.

## 2. 2. 3 Verwendete Methode

In dieser Arbeit wurde eine leicht modifizierte Masstab-methode angewendet. Die Lungenmetastasen wurden mit sehr feinen Bleistiftstrichen zunächst markiert und daraufhin mit einem Zirkel der grösste und der grösste senkrecht daraufstehende Durchmesser abgegriffen. Der erhaltene Wert wurde anschliessend auf einem kalibrierten Lineal abgelesen.

## 2. 2. 4 Schwierigkeit der Begrenzung

Lungenmetastasen, deren Begrenzung wegen Unschärfe in den Randzonen, Überlagerungen, diffuser Infiltration der Lungen, Überlappung von Lungenmetastasen, Hilusnähe, schlechter Bildqualität, etc. nicht eindeutig bestimmt werden konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Auf diese Schwierigkeiten der genauen Festlegung der Grenzpunkte beim Messen der Durchmesser von malignen Tumoren haben schon Schwartz ( 67 ), Garland und Mitarbeiter ( 19 ) sowie Nathan und Mitarbeiter ( 52 ) hingewiesen.

## 2. 2. 5 Zuverlässigkeit der Messung

Um Messfehler möglichst gering zu halten bzw. um den Fehler der Durchmesserbestimmungen zu eruieren, wurde vom gleichen Untersucher nach mehreren Wochen eine zweite Messung aller Durchmesser vorgenommen. Damit erscheint die Festlegung der Tumordurchmesser nach gleichem Massstab gewährleistet.

## 2. 3 Bestimmung des Volumens

### 2. 3. 1 Bestimmung des Volumens runder Metastasen

Sind der grösste und der grösste senkrecht daraufstehende Durchmesser auf der ap - Aufnahme sowie der dritte Durchmesser auf der latero - lateralen Aufnahme gleich gross, so wird das Volumen von Lungenmetastasen nach der Gleichung für Kugeln

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3 \quad ( \text{Gl. 7} )$$

berechnet. War keine Bestimmung des dritten Durchmessers möglich, so wurde dieser als gleich gross angenommen.

### 2. 3. 2 Bestimmung des Volumens nicht runder Metastasen

Bei allen nicht exakt runden Metastasen wurde der grösste und der senkrecht daraufstehende grösste Durchmesser gemessen und das Volumen der Metastasen nach der Gleichung für Ellipsoide

$$V = \frac{4}{3} \pi a b c \quad ( \text{Gl. 8} )$$

berechnet, die auch von anderen Autoren benutzt wurde ( 4, 17, 22, 68 ). Da bei mehreren Serien jedoch keine Aufnahmen im latero - lateralen Strahlengang vorhanden waren, wurde c als  $\frac{a+b}{2}$  bestimmt. Die Verwendung des arithmetischen Mittels für c ist bei ellipsoider Form des Tumors zulässig, was von Brenner ( 4 ) und Gerstenberg ( 21,22 ) schon gezeigt werden konnte.

In allen anderen Fällen wurde für c der Wert der latero - lateralen Aufnahme verwendet, wenn die betreffende Metastase eindeutig der auf der ap - Aufnahme zugeordnet werden konnte.

### 2. 3. 3 Bestimmung des mittleren Volumens aus beiden Messungen

Der weiteren Bearbeitung wurden nicht die Volumina der beiden einzelnen Messungen zugrundegelegt, sondern das arithmetische Mittel der Volumina aus beiden Messungen :

$$V_m = \frac{V_1 + V_2}{2} \quad ( \text{Gl. 9} )$$

## 2. 4 Graphische Darstellung

Die Ergebnisse der Messungen wurden für jeden Patienten getrennt auf semilogarithmischem Papier aufgetragen, d. h. auf der Abszisse in linearem Masstab die Zeit in Tagen und auf der Ordinate in logarithmischem Masstab die Grösse des Volumens  $V(m)$  der Metastasen in  $mm^3$ .

## 2. 5 Berechnung der Volumenverdoppelungszeit TDT für jede Metastase, histologische Gruppe und das gesamte Patientengut

### 2. 5. 1 Bestimmung der Volumenverdoppelungszeit TDT

Als Parameter für das Wachstum von Tumoren wurde die in der Einleitung schon erwähnte Volumenverdoppelungszeit gewählt. Dieser von Collins und Mitarbeiter 1956 ( 9 ) in die Betrachtung des Tumorwachstums eingeführte Begriff beschreibt die Zeit ( in Tagen ), in der der Tumor im Mittel sein jeweiliges Gewicht verdoppelt. Die Volumenverdoppelungszeit ( TDT ) wurde in dieser Arbeit mit der mathematischen Gleichung ( 22,68 )

$$TDT = \frac{t \log 2}{\log V(t)/V_0} \quad ( Gl. 10 )$$

berechnet. Dabei bedeutet  $t$  die Zeit zwischen 2 Aufnahmen,  $V(t)$  das Volumen zur Zeit  $t$  und  $V_0$  das Volumen zur Zeit  $t = t_0$ .

Waren mehrere Aufnahmen vorhanden, so wurde die TDT für jeden Zeitabschnitt getrennt berechnet, d. h. zwischen Aufnahme 1 und 2, 2 und 3, 3 und 4, etc. .

Es wurden auch die Fälle berechnet, bei denen die Messabweichungen der Herddurchmesser mehr als 10 % betrugen.

### 2. 5. 2 Bestimmung der TDT histologischer Gruppen für einzelne Volumenbereiche

Neben der Einzeldarstellung der Metastasen erfolgte auch eine histologische Gruppierung des Patientengutes. Meta-

stasen von Patienten mit gleicher Histologie wurden in einer Gruppe zusammengefasst. Daraufhin wurden die Metastasen in willkürlich gewählte Volumenbereiche von je einer Verdoppelungszeit eingeteilt, z. B. von 200 bis  $400 \text{ mm}^3$ , 400 bis  $800 \text{ mm}^3$ , etc., und aus allen TDT der in einem Volumenbereich enthaltenen Metastasen ein arithmetischer Mittelwert gebildet.

Wenn mehr als 3 Einzelwerte in einem Volumenbereich vorhanden waren, wurde die Standardabweichung der mittleren TDT von den in jedem Volumenbereich vorhandenen absoluten Werten berechnet.

Die erhaltenen mittleren TDT pro Volumenbereich wurden für jede Histologie gesondert auf semilogarithmischem Papier aufgetragen, d. h. auf der Abszisse in linearem Masstab die Volumenverdoppelungszeit TDT ( in Tagen ) und auf der Ordinate in logarithmischem Masstab die Volumenbereiche von je einer Verdoppelungszeit ( in  $\text{mm}^3$  ).

## 2. 5. 3 Bestimmung mittlerer Volumenverdoppelungszeiten mit verschiedenen Methoden für jede Metastase, histologische Gruppe und das gesamte Patientengut

### a. $\text{TDT}_m 1$

Für jede Metastase wurde gesondert eine TDT während des gesamten Beobachtungszeitraum, d. h. für den Zeitraum zwischen der ersten und letzten Röntgenaufnahme, unter Verwendung der Gleichung 10 berechnet. Waren nur 2 Aufnahmen vorhanden, entsprach  $\text{TDT}_m 1$  dem realen Wert.

Daraufhin erfolgte wiederum die histologische Gruppierung des Materials nach den gleichen Grundsätzen wie unter Punkt 2.1 f angegeben wurde. Aus den ermittelten Werten  $\text{TDT}_m 1$  für jede Metastase wurde für jede Histologie gesondert ein Mittelwert je Gesamthistologie unter Verwendung des arithmetischen Mittels gebildet.

### b. $TDT_m$ 2 nach Gerstenberg

---

Da in vielen Fällen mehr als 2 Röntgenaufnahmen über einen Zeitraum  $t_s$  vorlagen, der die Summe der einzelnen Intervalle  $t_1, t_2, \dots, t_n$  zwischen je 2 Aufnahmen beträgt, dürfte der Mittelwert der Verdopplungszeiten der einzelnen Intervalle dem tatsächlichen Wert noch näher kommen, da sich geringe Schwankungen der Einzelwerte untereinander ausgleichen.

Nach Gerstenberg ( 22 ) hat die Mittelwertbildung dabei nicht unmittelbar arithmetisch zu erfolgen, sondern unter Berücksichtigung der Länge des einzelnen Intervalls nach folgender Gleichung :

$$( \text{Gl. 11} ) TDT_m 2 = \frac{TDT_1 t_1 + TDT_2 t_2 + \dots + TDT_n t_n}{t_s}$$

Die erhaltenen  $TDT_m$  2 für jede einzelne Metastase wurden in histologische Gruppen zusammengefasst und für jede histologische Gruppe ein arithmetischer Mittelwert bestimmt.

### c. $TDT_m$ 3 nach Keller und Kallert

---

Die  $TDT_m$  3 wurden wiederum für den ganzen Beobachtungszeitraum, d. h. während des gesamten Zeitraumes zwischen erster und letzter Aufnahme, für jede Metastase getrennt berechnet. Es wurden jedoch für die Bestimmung der  $TDT_m$  3 nur die Metastasen verwendet, die mindestens 3 Volumenverdoppelungen während der Beobachtungszeit aufwiesen, da nach Keller und Kallert ( 32,33 ) die Messung des Durchmessers von Rundherden mit einem Unsicherheitsfaktor behaftet ist, der bei Tumoren mit weniger als 3 Verdoppelungen während des Zeitintervalls zwischen 2 Durchmesserbestimmungen sehr gross ist ( Abb. 2 ).

### d. $TDT_m$ 4

---

Wie zuvor unter Punkt a beschrieben, wurde die  $TDT_m$  zwischen der ersten und letzten Röntgenaufnahme be-

rechnet, jedoch nur für Metastasen, deren Messabweichungen der Herddurchmesser nicht mehr als 10 % betragen.

Unter diesem Gesichtspunkt erfolgte auch die Bestimmung der  $TDT_m$  für jede histologische Gruppe.

e.  $TDT_m$  5

Es wurde diesselbe Methode wie unter Punkt b angewendet, jedoch der Mittelwert für die histologischen Gruppen nur aus  $TDT_m$  von Metastasen gebildet, deren Messabweichung der Herddurchmesserbestimmung nicht mehr als 10 % betrug.

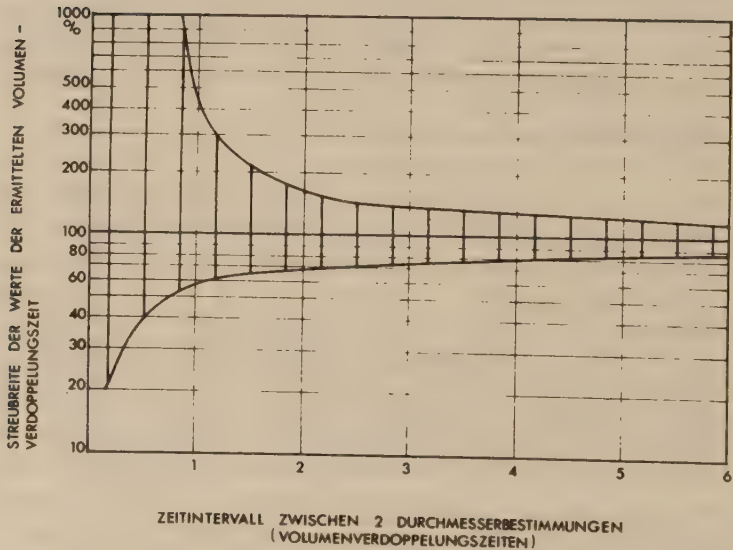


Abb. 2.- Fehlerbreite bei der röntgenologischen Bestimmung der Volumenverdoppelungszeit bei einer Genauigkeit der Herddurchmesserermittlung von  $\pm 10\%$  (nach H.L. Keller und S. Kallert, erschienen in Rfo 109,3 (1968) 315).

#### f. TD<sub>m</sub> 6

Die Berechnung der mittleren TDT für jede einzelne Metastase erfolgte nach der unter Punkt c aufgeführten Methode, jedoch wurden Metastasen, deren Abweichung bei der Herddurchmesserbestimmung mehr als 10 % betrug, nicht berücksichtigt. Die TD<sub>m</sub> 6 berücksichtigt somit die von Keller und Kallert ( 32, 33 ) gestellten Forderungen - mindestens 3 Verdoppelungen bei einer Genauigkeit der Herddurchmesserermittlung von  $\pm 10\%$  ( Abb. 2 ) .

#### 2. 5. 4 Graphische Darstellung der TD<sub>m</sub> histologischer Gruppen

Für die graphische Darstellung der mittleren Verdopplungszeiten für jede histologische Gruppe wurde die TD<sub>m</sub> 2 nach Gerstenberg genommen. Die TD<sub>m</sub> jeder Metastase wurde nach histologischer Gruppierung auf semilogarithmischem Papier aufgetragen, d. h. auf der Abszisse in linearem Masstab die TD<sub>m</sub> ( in Tagen ) und auf der Ordinate in logarithmischem Masstab das Volumen V<sub>0</sub>, d. h. das Volumen zu Beginn der röntgenologischen Erkenn- und Messbarkeit der Metastase.

Ausserdem wurde die TD<sub>m</sub> aller Metastasen der gleichen histologischen Gruppe mittels einer Geraden in die Graphik eingetragen, so dass die Streuungen der TD<sub>m</sub> der Einzelmetastasen um das histologische Mittel besser zu ersehen war.

#### 2. 5. 5 Einteilung des Patientengutes in Altersklassen

Das gesamte Patientengut von 38 Patienten wurde in 3 Altersklassen, d. h. eine Gruppe von 0 bis 29, eine von 30 bis 59 und eine von 60 bis 89 Jahren, eingeteilt, mit Angabe der Zahl von Metastasen in jeder Altersgruppe, der TD<sub>m</sub> 2 nach Gerstenberg und den Streuungen der absoluten TDT bei den einzelnen Messungen in den verschiedenen Altersklassen.

## 2. 5. 6 Klassifikation der Wachstumsgeschwindigkeit

### a. Absolute TDT

Die absoluten TDT, d. h. die TDT zwischen jeweils 2 Messungen der Durchmesser, wurden in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Verdoppelungszeiten eingeteilt :

Metastasen mit kurzer TDT :     bis 30 Tage  
Metastasen mit mittlerer TDT : bis 75 Tage  
Metastasen mit langer TDT :     über 75 Tage

### b. TDT<sub>m</sub> 2

Wie unter Punkt a wurden die nach Gerstenberg ermittelten TDT<sub>m</sub> 2 in die oben erwähnten 3 Wachstumsgruppen eingeteilt und in einer Tabelle zusammengestellt.

### III. Ergebnisse

#### 3. 1 Zahl der Patienten, Metastasen und Messungen

Bei einem Krankengut von etwa 12000 Patienten der Jahre 1960 - 1970 der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München fanden sich 165 nicht behandelte Patienten mit solitären und multiplen Metastasen verschiedener Histologie.

Davon konnten in dieser Arbeit 38 Patienten mit 116 Lungenmetastasen in 339 Einzelmessungen näher untersucht werden ( Tab. 1 a - f ).

#### 3. 2 Reproduzierbarkeit der Methode

Die Herddurchmesserbestimmung der Metastasen wurde für jede Metastase getrennt nach 4 Wochen wiederholt.

Dabei betrugen die Messabweichungen der Durchmesser bei 339 Einzelmessungen in

|        |   |             |
|--------|---|-------------|
| 46.2 % | - | 0.0 - 3.3 % |
| 23.3 % | - | 3.3 - 6.6 % |
| 14.3 % | - | 6.6 - 10 %  |
| 16.2 % | - | über 10 %   |

Aus den errechneten Volumina beider Durchmesserbestimmungen wurde ein mittleres Volumen gebildet.

#### 3. 3 Zur Bearbeitung des Krankengutes

Bei einigen Patienten waren die Lungenmetastasen nicht auf jeder Röntgenaufnahme aus einer Serie wegen Unschärfe, Überprojektion, etc. verwertbar, so dass bei diesen Patienten kein Vergleich des Wachstums der Metastasen eines Zeitabschnittes erfolgen konnte.

In folgenden Abschnitten ( 3.4 bis 3.6 ) werden typische Beispiele für das Wachstumsverhalten von Lungenmetastasen dreier sehr verschiedener histologischer Gruppen im einzelnen dargestellt.

### 3. 4 Wachstumskurven von 4 Lungenmetastasen eines Chondromyxosarkoms

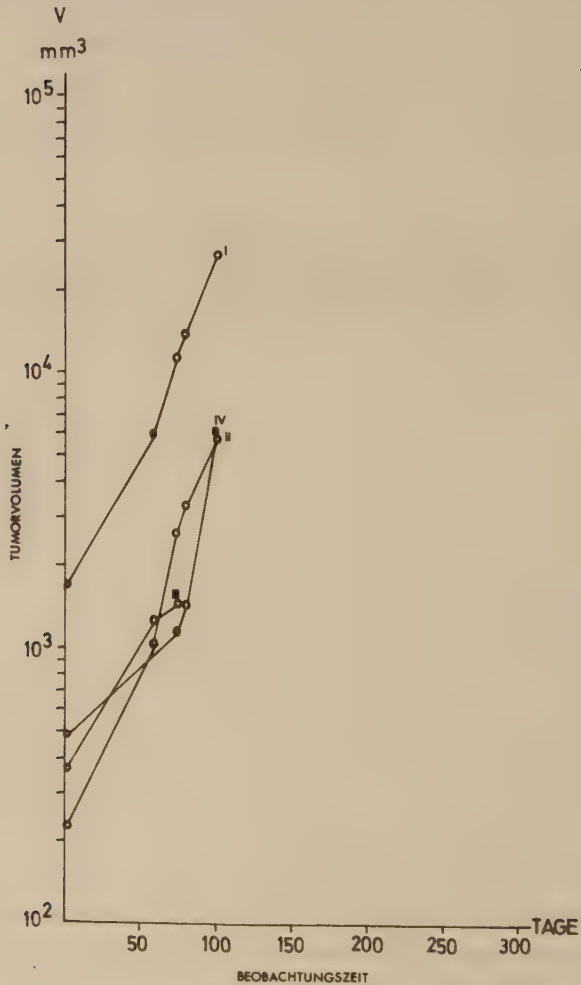


Abb. 3.- 14-jährig. ♂, Verlaufsbeobachtung der intrapulmonalen Metastasierung eines Chondromyxosarkoms in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 1a).

Die Lungenmetastasen dieses Chondromyxosarkoms bei einem 14-jährigen Patienten zeigen konstante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumervolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT bewegt sich während der Beobachtungszeit von 102 Tagen und einer Grössenveränderung über 3 Dekaden in derselben Grössenordnung ( siehe Tabelle 1 a ).

Eine Ausnahme bildet die Metastase Nummer 3, bei der das Wachstum mit zunehmendem Tumervolumen langsamer zu werden scheint, d.h. die TDT wird grösser.

Die einzelnen Metastasen wurden in der Reihenfolge ihrer ersten röntgenologischen Erkennbarkeit in die Graphik eingetragen und nummeriert.

Insgesamt wachsen die Lungenmetastasen dieses Chondromyxosarkoms während des röntgenologisch beobachteten Zeitraums exponentiell mit einer konstanten Verdoppelungszeit von 36 Tagen ( siehe Abb. 3 ).

### 3. 5 Wachstumskurven von 4 Lungenmetastasen eines Bronchusplattenepithelcarcinoms

Die Lungenmetastasen dieses Plattenepithelcarcinoms bei einem 61-jährigen Patienten zeigen konstante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumervolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT bleibt während der Beobachtungszeit von 86 Tagen und einer Grössenveränderung über 3 Dekaden gleich gross ( siehe Tabelle 1 e ).

Auch hier wurden die Metastasen in der Reihenfolge ihres ersten röntgenologischen Erscheinens in die Graphik eingetragen und nummeriert.

Insgesamt wachsen die Lungenmetastasen dieses Plattenepithelcarcinoms während des röntgenologisch beobachteten Zeitraumes exponentiell mit einer konstanten Verdoppelungszeit von 32 Tagen ( siehe Abb. 4 ).

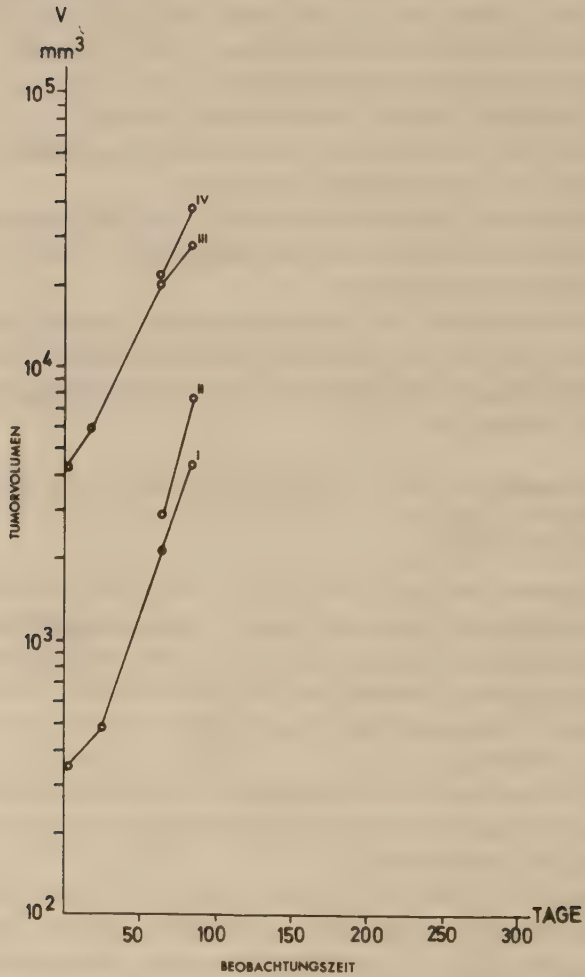


Abb. 4.- 61-jährig. d. Verlaufsbeobachtung der intrapulmonalen Metastasierung eines Bronchioloalveolärcarcinoms in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 1e).

### 3. 6 Wachstumskurven von 6 Lungenmetastasen eines Parotismisch- tumors

Die Lungenmetastasen dieses Parotismischtumors bei einer 42-jährigen Patientin zeigen im Zeitpunkt ihres ersten röntgenologischen Nachweises, d.h. bei kleinen Tumervolumina, ein schnelles Wachstum, d.h. kleine Volumenverdoppelungszeiten ( siehe Tabelle 1 f ). Mit Zunahme des Tumervolumens während der Beobachtungszeit verlangsamten sich die Wachstumsraten, d.h. die Tumerverdoppelungszeit wird grösser.

Eine Ausnahme bildet die Metastase Nummer 2, die mit zunehmendem Tumervolumen mit gleicher Geschwindigkeit weiterwächst. Die vorliegenden Daten sind jedoch nicht geeignet, eine zunehmende Wachstumsgeschwindigkeit zu postulieren.

Auch hier wurden die Metastasen wiederum in der Reihenfolge ihrer ersten röntgenologischen Erkennbarkeit in die Graphik eingetragen und nummeriert.

Insgesamt wachsen die Lungenmetastasen dieses Parotismischtumors während des röntgenologisch beobachteten Zeitraums von 194 Tagen und einer Grössenveränderung über 3 Dekaden als eine Gompertz - Funktion ( siehe Abb. 5 ).

### 3. 7 Einteilung des Patientengutes in 6 verschiedene Gruppen

Die Messdaten der 38 Patienten wurden in Gruppen mit gleicher Histologie der Primärtumoren tabellarisch zusammengefasst unter Angabe der Zahl der Patienten, Alter, Geschlecht, Primärtumororgan, Zahl der Röntgenaufnahmen, Volumina aus erster und zweiter Messung, Fehler der Durchmesserbestimmung, dem aus erster und zweiter Messung arithmetisch gebildeten mittleren Volumen, der Beobachtungszeit  $t$  zwischen 2 aufeinander folgenden Röntgenaufnahmen, der Volumenverdoppelungszeit TDT ( $V_m$ ) 1 berechnet aus dem mittleren Volumen für die Beobachtungszeit  $t$ , der Volumenverdoppelungszeit TDT ( $V_m$ ) 2 für die Gesamtbeobachtungszeit  $T$  einer Metastase sowie  $T$  der Gesamtbeobachtungszeit ( siehe Tabellen 1 a - f ).

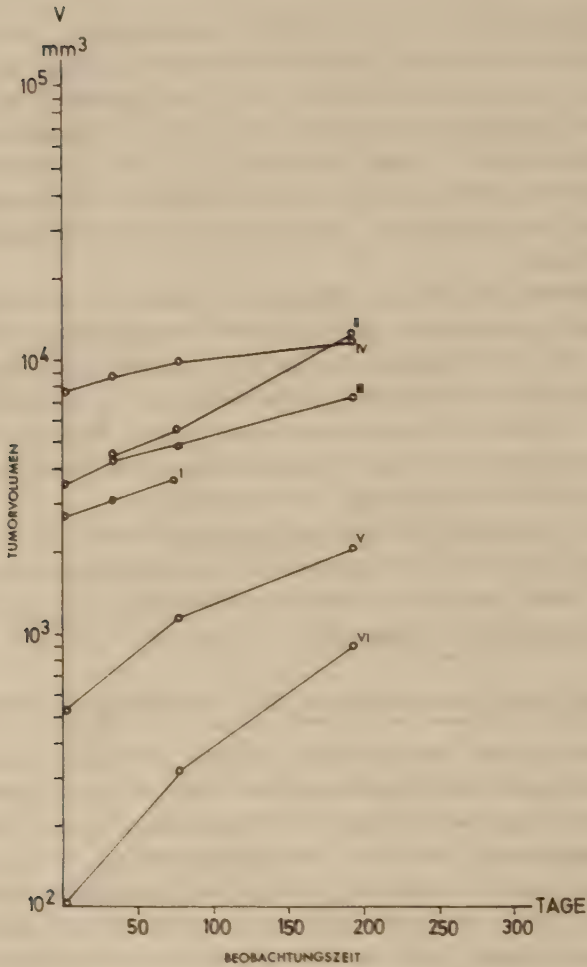


Abb. 5. - 42jährig g. Verlaufsbeobachtung der intrapulmonalen Metastasierung eines Parafistmischtumors in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 1f).

Tab. 1 a. - Messdaten von 5 Patienten mit Lungenmetastasen eines Sarkoms

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor-<br>organ | Histologie                                   | Zahl der Rönt-<br>genaufnahmen | Zahl der<br>Metastasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> )             | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> )             | Fehler der<br>Bestimmung<br>$\delta$ | $V_m$<br>(mm <sup>3</sup> )             | t                         | TDT<br>( $V_m$ )           | TDT<br>( $V_m$ )    | T                    |
|-----|---------------------|-----------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|
| 1   | 72 m                | Schilddrüse           | Angioplast.-<br>osteoplasti-<br>sches Sarkom | 2                              | 1<br>2<br>3            | 180<br>904<br>904<br>1436               | 113<br>796<br>904<br>1846               | 12.4<br>4.0<br>0.0<br>9.5            | 147<br>850<br>904<br>1641               | 18<br>18<br>18<br>18      | 7<br>21<br>21<br>21        | 7<br>21<br>21<br>21 | 18<br>18<br>18<br>18 |
| 2   | 33 m                | Oberschenkel          | Ewing-Sarkom                                 | 4                              | 1                      | 45646<br>53128<br>105620<br>124723      | 51880<br>52760<br>107826<br>124723      | 4.5<br>0.2<br>0.7<br>0.0             | 48763<br>52944<br>106723<br>124723      | 23<br>49<br>33<br>33      | 193<br>48<br>146<br>146    | 111                 | 105                  |
| 3   | 29 m                | Oberschenkel          | Chondromyxosarkom                            | 3                              | 1<br>2                 | 898<br>1434<br>2144                     | 904<br>1594<br>3313                     | 0.2<br>3.7<br>28.2                   | 901<br>1514<br>2729                     | 31<br>28<br>28            | 42<br>33<br>33             | 38                  | 59                   |
| 4   | 14 m                | Oberschenkel          | Chondromyxosarkom                            | 5                              | 1                      | 1595<br>5572<br>10883<br>13435<br>26508 | 1766<br>6367<br>11488<br>14130<br>26508 | 3.5<br>4.7<br>1.8<br>1.7<br>0.0      | 1682<br>5969<br>11186<br>13783<br>26508 | 60<br>15<br>6<br>21<br>21 | 33<br>17<br>18<br>22<br>22 | 28                  | 102                  |
|     |                     |                       |                                              |                                |                        | 382<br>794<br>2144                      | 313<br>745<br>2144                      | 6.0<br>2.0<br>0.0                    | 348<br>770<br>2144                      | 31<br>28<br>28            | 27<br>19<br>19             | 23                  | 59                   |

|   |      |              |                                                |   |                                     |                                     |                                   |                                     |                     |                      |          |     |
|---|------|--------------|------------------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|----------|-----|
|   |      |              |                                                | 2 | 180<br>1022<br>2144<br>3052<br>5961 | 268<br>1022<br>3052<br>3590<br>5572 | 16.5<br>0.0<br>14.1<br>5.9<br>2.2 | 224<br>1022<br>2598<br>3321<br>5767 | 60<br>15<br>6<br>21 | 27<br>11<br>17<br>26 | 24<br>24 | 102 |
|   |      |              | 3                                              | 3 | 268<br>1150<br>1436                 | 449<br>1436<br>1436                 | 22.3<br>8.3<br>0.0                | 359<br>1293<br>1436                 | 60<br>15            | 32<br>94             | 44       | 75  |
|   |      |              | 4                                              | 4 | -<br>-<br>-                         | 485<br>1150<br>1436<br>5961         | 0.0<br>0.0<br>0.0<br>0.0          | 485<br>1150<br>1436<br>5961         | 75<br>6<br>21       | 60<br>18<br>10       | 47       | 102 |
| 5 | 31 m | Oberschenkel | Spindelzell-<br>sarkom vom os-<br>teogenen Typ | 6 | 1                                   | 2                                   | 3                                 | 5                                   | 6                   | 7                    | 8        | 9   |
|   |      |              |                                                |   | 65<br>221<br>382<br>697             | 86<br>231<br>415<br>669             | 10.0<br>1.5<br>2.7<br>1.3         | 76<br>226<br>399<br>683             | 189<br>77<br>105    | 118<br>91<br>152     | 122      | 371 |
|   |      |              |                                                |   | 1436<br>3590<br>12114<br>25448      | 3052<br>5961<br>12763<br>33493      | 37.5<br>21.9<br>1.8<br>10.5       | 2244<br>4776<br>12439<br>29471      | 182<br>193<br>90    | 166<br>137<br>72     | 136      | 461 |
|   |      |              |                                                |   | 268<br>697<br>2144                  | 220<br>697<br>2144                  | 5.9<br>0.0<br>0.0                 | 244<br>697<br>2144                  | 126<br>90           | 83<br>56             | 72       | 216 |

$w$  = weiblich;  $m$  = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ;  $t$  = Zeit zwischen 2 Messungen in Tagen;  $\text{TDF}(V_m)$  1 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen 2 Messungen in Tagen;  $\text{TDF}(V_m)$  2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen erster und letzter Messung in Tagen;  $T$  = Gesamtbeobachtungszeit einer Metastase in Tagen.

### 3. 7. 1 Messdaten von Lungenmetastasen mit der Primärtumor- diagnose Sarkom ( Tab. 1 a )

Die Lungenmetastasen von 6 Patienten zeigen während des röntgenologisch beobachteten Zeitraumes von 18 - 461 Tagen konstante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumorum-  
volumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT bewegt sich in derselben Größenordnung.

Ausnahmen von dieser Beobachtung bilden die Metastasen der Patienten 2, 5 und 6, auf die in der Diskussion noch näher eingegangen wird.

Insgesamt wachsen die Lungenmetastasen mit der Primärtumordiagnose Sarkom während des röntgenologisch beobachteten Zeitraumes exponentiell.

### 3. 7. 2 Messdaten von Lungenmetastasen mit der Primärtumor- diagnose Adenocarcinom Rektum ( Tab. 1 b )

Die Lungenmetastasen von 4 Patienten zeigen während des röntgenologisch beobachteten Zeitraumes von 47 - 162 Tagen geringfügig abnehmende Wachstumsraten mit zunehmendem Tumorumvolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit nimmt während des Wachstums in manchen Fällen etwas zu. Das zeigt sich besonders bei der ersten Metastase des ersten Patienten sowie der dritten Metastase des dritten Patienten, bei denen das Wachstum mit Zunahme des Tumorumvolumens langsamer wird.

Somit zeigen Lungenmetastasen von Patienten mit der Diagnose Adenocarcinom des Rektum während des klinisch beobachteten Zeitraums eine geringfügige Zunahme der Tumorverdoppelungszeit mit zunehmendem Tumorumvolumen.

### 3. 7. 3 Messdaten von Lungenmetastasen mit der Primärtumor- diagnose Melanom ( Tab. 1 c )

Die Lungenmetastasen von 3 Patienten zeigen während des klinisch beobachteten Zeitraumes von 15 - 232 Tagen kon-  
stante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumorumvolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT bleibt während des Wachstums konstant.

Tab. I b. - Messdaten von 4 Patienten mit Lungenmetastasen eines Adenocarcinom Rektum

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor-<br>organ | Histologie    | Zahl der Rönt-<br>genaufnahmen | Zahl der<br>Metastasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> )   | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> )   | Fehler der<br>Ø-Bestimmung<br>in % | $V_m$<br>(mm <sup>3</sup> )   | t              | TDT<br>(V <sub>m</sub> )<br>1 | TDT<br>(V <sub>m</sub> )<br>2 | T   |
|-----|---------------------|-----------------------|---------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----|
| 1   | 56 m                | Rektum                | Adenocarcinom | 3                              | 1                      | 268<br>449<br>796             | 65<br>382<br>796              | 25,1<br>8.3<br>0.0                 | 167<br>416<br>796             | 62<br>100      | 47<br>107                     | 84                            | 162 |
|     |                     |                       |               |                                | 2                      | 523<br>1150                   | 382<br>1436                   | 9.0<br>8.3                         | 453<br>1293                   | 100            | 66                            | 66                            | 100 |
| 2   | 47 w                | Rektum                | Adenocarcinom | 4                              | 1                      | 113<br>268<br>1436<br>2351    | 113<br>268<br>1022<br>2144    | 0.0<br>0.0<br>9.6<br>2.9           | 113<br>268<br>1229<br>2248    | 16<br>31<br>21 | 13<br>14<br>24                | 17                            | 68  |
|     |                     |                       |               |                                | 2                      | 48<br>144<br>382              | 65<br>144<br>449              | 11.3<br>0.0<br>5.9                 | 57<br>144<br>416              | 16<br>31       | 12<br>20                      | 17                            | 47  |
|     |                     |                       |               |                                | 3                      | 382<br>606<br>1288            | 268<br>697<br>1022            | 10.0<br>5.0<br>6.9                 | 325<br>652<br>1155            | 16<br>31       | 16<br>37                      | 30                            | 47  |
| 3   | 48 m                | Rektum                | Adenocarcinom | 4                              | 1                      | 1361<br>1947<br>3878<br>11474 | 1766<br>2144<br>4847<br>12111 | 10.0<br>3.4<br>9.2<br>1.8          | 1564<br>2046<br>4363<br>11793 | 24<br>56<br>69 | 61<br>51<br>48                | 51                            | 149 |
|     |                     |                       |               |                                | 2                      | 180<br>268<br>697             | 199<br>268<br>904             | 3.5<br>0.0<br>9.9                  | 189<br>268<br>801             | 24<br>125      | 48<br>79                      | 74                            | 149 |

Tab. 1 b. - Fortsetzung

|   |      |        |               |   | 3                            |                      | 4                            |                              |                   |                            |                      |                |     |     |  |  |  |  |
|---|------|--------|---------------|---|------------------------------|----------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------|----------------|-----|-----|--|--|--|--|
|   |      |        |               |   | 1                            | 2                    | 1                            | 2                            |                   |                            |                      |                |     |     |  |  |  |  |
| 4 | 56 w | Rektum | Adenocarcinom | 4 | 1150<br>1436<br>1766<br>2351 | 1022<br>1595<br>1949 | 1436<br>1766<br>2351<br>2805 | 1022<br>1766<br>2144         | 0.7<br>1.6<br>3.7 | 105768<br>118772<br>145670 | 24<br>125            | 142<br>423     | 378 | 149 |  |  |  |  |
|   |      |        |               |   |                              |                      | 8.3<br>7.6<br>11.0<br>6.3    | 1293<br>1601<br>2034<br>2578 |                   |                            | 28<br>27<br>28<br>81 | 90<br>79<br>81 | 83  | 83  |  |  |  |  |

$w$  = weiblich;  $m$  = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ;  $t$  = Zeit zwischen 2 Röntgenaufnahmen in Tagen;  
 TDT ( $V_m$ ) 1 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen 2 Messungen in Tagen; TDT ( $V_m$ ) 2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen erster und letzter Messung in Tagen; T = Gesamtbeobachtungszeit einer Metastase in Tagen.

Tab. 1 c. - Messdaten von 3 Patienten mit Lungenmetastasen eines Melanoms

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor-<br>organ | Histologie | Zahl der<br>Röntgenauf-<br>nahmen | Zahl der Me-<br>tastasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Fehler der<br>Bestimmung<br>in % | $V_m$<br>(mm <sup>3</sup> ) | t         | $\frac{VDT}{V_m}$<br>1 | $\frac{VDT}{V_m}$<br>2 | T   |
|-----|---------------------|-----------------------|------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------|------------------------|------------------------|-----|
| 1   | 58 m                | Thorax                | Melanom    | 3                                 | 1                        | -                           | 268<br>1436<br>4509         | 0.0<br>0.0<br>0.0                | 268<br>1436<br>4509         | 133<br>99 | 55<br>60               | 57                     | 232 |
|     |                     |                       |            |                                   | 2                        | 3052<br>7234                | 3052<br>7234                | 0.0<br>0.0                       | 3052<br>7234                | 99        | 79                     | 79                     | 99  |
|     |                     |                       |            |                                   | 3                        | 523<br>4846                 | 523<br>4846                 | 0.0<br>0.0                       | 523<br>4846                 | 99        | 31                     | 31                     | 99  |
|     |                     |                       |            |                                   | 4                        | -                           | 268<br>1356                 | 0.0<br>0.0                       | 268<br>1356                 | 99        | 42                     | 42                     | 99  |
| 2   | 82 w                | Nase                  | Melanom    | 2                                 | 1                        | 796<br>1762                 | 904<br>1514                 | 4.5<br>4.7                       | 850<br>1638                 | 20        | 21                     | 21                     | 20  |
|     |                     |                       |            |                                   | 2                        | 2144<br>3052                | 2144<br>2571                | 0.0<br>5.2                       | 2144<br>2812                | 20        | 51                     | 51                     | 20  |
|     |                     |                       |            |                                   | 3                        | 1762<br>2571                | 2144<br>2571                | 7.2<br>0.0                       | 1953<br>2571                | 20        | 50                     | 50                     | 20  |
|     |                     |                       |            |                                   | 4                        | 268<br>523                  | 268<br>523                  | 0.0<br>0.0                       | 268<br>523                  | 20        | 21                     | 21                     | 20  |
|     |                     |                       |            |                                   | 5                        | 1762<br>2351                | 1852<br>2044                | 1.7<br>4.4                       | 1809<br>2198                | 20        | 71                     | 71                     | 20  |

Tab. 1 c. - Fortsetzung

|   |      |        |         |   |                      |                      |                   |                      |            |          |     |     |
|---|------|--------|---------|---|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|------------|----------|-----|-----|
|   |      |        |         | 6 | 382<br>606           | 382<br>697           | 0.0<br>5.0        | 382<br>652           | 20         | 26       | 26  | 20  |
| 3 | 52 m | Thorax | Melanom | 3 | 1                    | 382<br>697           | 350<br>697        | 2.6<br>0.0           | 366<br>697 | 186      | 188 | 188 |
|   |      |        |         | 2 | 1948<br>7282         | 2144<br>6367         | 3.3<br>4.2        | 2046<br>6825         | 15         | 9        | 9   | 15  |
|   |      |        |         | 3 | 2805<br>3590<br>5572 | 2571<br>4187<br>5961 | 3.9<br>5.5<br>2.3 | 2688<br>3889<br>5767 | 13<br>15   | 24<br>26 | 25  | 28  |
|   |      |        |         | 4 | -<br>-               | 3052<br>3590<br>4846 | 0.0<br>0.0<br>0.0 | 3052<br>3590<br>4846 | 13<br>15   | 55<br>34 | 44  | 28  |

w = weiblich; m = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ; t = Zeit zwischen 2 Messungen in Tagen; TDT ( $V_m$ ) 1 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen 2 Messungen in Tagen; TDT ( $V_m$ ) 2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase für den Zeitraum zwischen erster und letzter Messung in Tagen; T = Gesamtbearbeitungszeit einer Metastase in Tagen.

Die erste Metastase des dritten Patienten scheint von dieser Beobachtung abzuweichen, d.h. das Wachstum wird mit Zunahme des Tumervolumens langsamer.

Insgesamt wachsen Lungenmetastasen von Patienten mit der Diagnose Melanom während des klinisch beobachteten Zeitraums exponentiell.

### 3. 7. 4 Messdaten von Lungenmetastasen mit der Primärtumor- diagnose Nierencarcinom ( Tab. 1 d )

Die Lungenmetastasen von 6 Patienten zeigen im Zeitpunkt des ersten röntgenologischen Nachweises ein schnelles Wachstum, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT ist klein. Mit Zunahme des Tumervolumens verlangsamen sich die Wachstumsraten, d.h. die TDT wird grösser.

Eine Ausnahme von dieser Beobachtung bildet die erste Metastase des fünften Patienten, bei dem mit zunehmender Tumorgrosse das Wachstum schneller wird, d.h. die TDT wieder kleiner wird.

Somit zeigen Lungenmetastasen von Patienten mit der Diagnose Nierencarcinom während des klinisch beobachteten Zeitraums eine Zunahme der Tumorverdoppelungszeit mit zunehmendem Tumervolumen.

### 3. 7. 5 Messdaten von Lungenmetastasen mit der Primärtumor- diagnose Plattenepithelcarcinom ( Tab. 1 e )

Die Lungenmetastasen von 10 Patienten zeigen während des röntgenologisch beobachteten Zeitraums von 21 - 339 Tagen konstante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumervolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT bleibt während des Wachstums gleich gross.

Ausnahmen von dieser Beobachtung machen die erste Metastase des ersten Patienten sowie die Zweite des dritten Patienten, bei denen mit zunehmender Tumorgrosse das Wachstum zunimmt, d.h. die TDT grösser wird.

Tab. 1 d. - Messdaten von 6 Patienten mit Lungenmetastasen eines Nierencarcinoms

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor<br>organ | Histologie   | Zahl der<br>Röntgenauf-<br>nahmen | Zahl der Me-<br>tastasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Fehler der<br>Ø-Bestimmung | $V_m$<br>(mm <sup>3</sup> ) | t                | TDT<br>(V <sub>m</sub> )<br>1 | FDT<br>(V <sub>m</sub> )<br>2 | T   |
|-----|---------------------|----------------------|--------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----|
| 1   | 45 w                | Niere                | Hypernephrom | 4                                 | 1                        | 185<br>343<br>477<br>790    | 113<br>281<br>518<br>898    | 12.6<br>6.1<br>2.6<br>4.3  | 149<br>312<br>498<br>844    | 105<br>87<br>251 | 98<br>129<br>330              | 235                           | 443 |
|     |                     |                      |              | 2                                 | 2                        | 348<br>2336<br>4927         | 268<br>2245<br>6668         | 7.6<br>10.2<br>11.8        | 308<br>2291<br>5798         | 161<br>180       | 56<br>134                     | 97                            | 341 |
|     |                     |                      |              | 3                                 | 3                        | 407<br>1077                 | 363<br>1020                 | 3.6<br>1.6                 | 385<br>1047                 | 89               | 61                            | 61                            | 89  |
| 2   | 51 m                | Niere                | Hypernephrom | 2                                 | 1                        | 1022<br>1599                | 1150<br>1436                | 4.2<br>3.4                 | 1086<br>1518                | 49               | 102                           | 102                           | 49  |
|     |                     |                      |              | 2                                 | 2                        | 8177<br>10301               | 9198<br>11790               | 4.1<br>1.6                 | 8688<br>11046               | 49               | 142                           | 142                           | 49  |
|     |                     |                      |              | 3                                 | 3                        | 2562<br>2920                | 2802<br>4031                | 3.1<br>12.9                | 2682<br>3476                | 49               | 129                           | 129                           | 49  |
|     |                     |                      |              | 4                                 | 4                        | 2571<br>3311                | 2805<br>3444                | 3.0<br>1.3                 | 2683<br>3378                | 49               | 146                           | 146                           | 49  |
|     |                     |                      |              | 5                                 | 5                        | 4187<br>7949                | 4187<br>7949                | 0.0<br>0.0                 | 4187<br>7949                | 49               | 53                            | 53                            | 49  |

Tab. 1 d. - Fortsetzung

|   |      |       |              |   |                            |                             |                            |                            |                   |                 |          |     |     |
|---|------|-------|--------------|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|----------|-----|-----|
|   |      |       |              | 6 | 11488<br>15591             | 12764<br>17149              | 3.7<br>3.3                 | 12126<br>16370             | 49                | 113             | 113      | 49  |     |
|   |      |       |              | 7 | 17149<br>20569             | 17965<br>21490              | 1.6<br>1.5                 | 17557<br>21030             | 49                | 172             | 172      | 49  |     |
| 3 | 73 m | Niere | Hypernephrom | 4 | 1                          | 606<br>1148                 | 904<br>1150                | 16.4<br>0.1                | 755<br>1149       | 91              | 150      | 150 | 91  |
|   |      |       |              | 2 | 268<br>796<br>1150<br>2144 | 382<br>1150<br>1436<br>2144 | 14.8<br>14.8<br>8.3<br>0.0 | 325<br>973<br>1293<br>2144 | 43<br>42<br>54    | 27<br>103<br>74 | 68       | 139 |     |
| 4 | 53 w | Niere | Hypernephrom | 3 | 1                          | 268<br>523                  | 268<br>449                 | 0.0<br>4.7                 | 268<br>486        | 24              | 28       | 28  | 24  |
|   |      |       |              | 2 | 7235<br>10301<br>12764     | 4187<br>10884<br>15591      | 14.0<br>1.9<br>7.4         | 5711<br>10593<br>14178     | 25<br>24          | 28<br>56        | 42       | 49  |     |
|   |      |       |              | 3 | 9198<br>12764<br>15591     | 4847<br>11488<br>26508      | 14.0<br>3.3<br>23.3        | 7023<br>12126<br>21049     | 25<br>24          | 32<br>30        | 31       | 49  |     |
| 5 | 59 m | Niere | Hypernephrom | 3 | 1                          | 100<br>321<br>962           | 113<br>382<br>1022         | 4.3<br>6.4<br>3.1          | 107<br>352<br>992 | 85<br>23        | 50<br>15 | 43  | 108 |
|   |      |       |              | 2 | 34<br>65<br>113            | 34<br>113<br>180            | 0.0<br>22.8<br>20.3        | 34<br>89<br>147            | 85<br>23          | 61<br>32        | 55       | 108 |     |

Tab. 1 d. - Fortsetzung

| 6 | 61 m | Niere | Hypernephrom | 2 | 1 |     |     |     |     |      |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|---|------|-------|--------------|---|---|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|
|   |      |       |              |   | 2 |     |     |     |     |      |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|   |      |       |              |   |   | 113 | 268 | 113 | 180 | 0.0  | 113 | 160 | 162 | 162 | 160 |  |  |  |  |  |
|   |      |       |              |   | 2 | 65  | 180 | 65  | 180 | 0.0  | 65  | 160 | 109 | 109 | 160 |  |  |  |  |  |
|   |      |       |              |   | 3 | 268 | 697 | 381 | 904 | 13.9 | 325 | 160 | 123 | 123 | 160 |  |  |  |  |  |
|   |      |       |              |   |   |     |     |     |     | 9.8  | 801 |     |     |     |     |  |  |  |  |  |

$w$  = weiblich;  $m$  = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ;  $t$  = Zeit zwischen 2 Messungen;  $TDT(V_m)$  1 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen zwei Messungen in Tagen;  $TDT(V_m)$  2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen erster und letzter Messung in Tagen;  $T$  = Gesamtbeobachtungszeit in Tagen.

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor-<br>organ | Histologie                  | Zahl der Rönt-<br>genaufnahmen | Zahl der Meta-<br>stasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $\frac{V_1}{V_2}$<br>Fehler der<br>Bestimmung | $V_m$<br>(mm <sup>3</sup> ) | t   | TDT<br>( $V_m$ ) | TDT<br>( $V_m$ ) | T   |
|-----|---------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----|------------------|------------------|-----|
| 1   | 60 m                | Zungenwurzel          | Plattenepithel-<br>carcinom | 4                              | 1                        | 604                         | 606                         | 0.1                                           | 605                         | 98  | 34               | 62               | 223 |
|     |                     |                       |                             |                                | 2                        | 5042                        | 3880                        | 7.7                                           | 4461                        | 36  | 40               |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 7943                        | 8678                        | 3.1                                           | 8311                        | 89  | 102              |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 14844                       | 15591                       | 1.7                                           | 15218                       |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                | 2                        | 221                         | 180                         | 6.2                                           | 201                         | 36  | 24               | 40               | 209 |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 606                         | 523                         | 4.3                                           | 565                         | 89  | 46               |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 2129                        | 2129                        | 0.0                                           | 2129                        | 84  | 39               |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 10492                       | 8678                        | 5.8                                           | 9585                        |     |                  |                  |     |
| 2   | 34 m                | Tonsille              | Plattenepithel-<br>carcinom | 2                              | 3                        | 143                         | 144                         | 0.2                                           | 144                         | 89  | 92               | 94               | 173 |
|     |                     |                       |                             |                                | 1                        | 295                         | 268                         | 3.0                                           | 282                         | 84  | 96               |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 518                         | 518                         | 0.0                                           | 518                         |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 6139                        | 7329                        | 6.4                                           | 6734                        | 83  | 44               | 44               | 83  |
|     |                     |                       |                             |                                | 2                        | 22740                       | 26990                       | 4.7                                           | 24865                       |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 352                         | 447                         | 9.0                                           | 400                         | 83  | 75               | 75               | 83  |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 697                         | 1020                        | 15.4                                          | 859                         |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                | 3                        | 220                         | 321                         | 15.3                                          | 271                         | 83  | 88               | 88               | 83  |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 485                         | 561                         | 5.2                                           | 523                         |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 523                         | 697                         | 11.1                                          | 610                         | 200 | 65               | 75               | 293 |
|     |                     |                       |                             |                                |                          | 4847                        | 5572                        | 5.0                                           | 5210                        | 93  | 95               |                  |     |
|     |                     |                       |                             |                                | 6                        | 9198                        | 11488                       | 8.3                                           | 10343                       |     |                  |                  |     |

Tab. 1 e. - Fortsetzung

|   |      |            |                             |   |                                    |                                     |                                   |                                    |                        |                       |          |     |    |
|---|------|------------|-----------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------|-----|----|
|   |      |            |                             | 2 | 381<br>697<br>1022<br>2805<br>5572 | 697<br>1022<br>1288<br>2144<br>5572 | 27.7<br>15.5<br>8.7<br>7.8<br>0.0 | 539<br>860<br>1155<br>2475<br>5572 | 29<br>17<br>104<br>189 | 43<br>39<br>95<br>160 | 125      | 339 |    |
| 4 | 63 m | Bronchus   | Plattenepithel-<br>carcinom | 3 | 1                                  | 2562<br>3014<br>9708                | 1949<br>2571<br>12764             | 8.0<br>4.7<br>10.5                 | 2256<br>2793<br>11236  | 7<br>42               | 23<br>21 | 21  | 49 |
|   |      |            |                             | 2 | 2144<br>6355                       | 1007<br>5198                        | 17.7<br>6.0                       | 1576<br>5777                       | 44                     | 24                    | 24       | 44  |    |
| 5 | 70 m | Bronchus   | Plattenepithel-<br>carcinom | 2 | 1                                  | 5572<br>8945                        | 6367<br>7350                      | 4.7<br>5.9                         | 5975<br>8148           | 50                    | 112      | 112 | 50 |
| 6 | 56 m | Oberkiefer | Plattenepithel-<br>carcinom | 2 | 1                                  | 321<br>449                          | -                                 | 0.0<br>0.0                         | 321<br>449             | 36                    | 74       | 74  | 36 |
|   |      |            |                             | 2 | 382<br>606                         | -                                   | 0.0<br>0.0                        | 382<br>606                         | 36                     | 54                    | 54       | 36  |    |
|   |      |            |                             | 3 | 113<br>180                         | -                                   | 0.0<br>0.0                        | 113<br>180                         | 36                     | 54                    | 54       | 36  |    |
|   |      |            |                             | 4 | 65<br>144                          | -                                   | 0.0<br>0.0                        | 65<br>144                          | 36                     | 31                    | 31       | 36  |    |
| 7 | 63 m | Bronchus   | Plattenepithel-<br>carcinom | 3 | 1                                  | 523<br>904<br>2144                  | 697<br>849<br>2351                | 11.1<br>2.0<br>3.2                 | 610<br>877<br>2248     | 36<br>50              | 69<br>37 | 50  | 86 |
|   |      |            |                             | 2 | 221<br>382<br>904                  | 268<br>523<br>904                   | 7.1<br>12.4<br>0.0                | 245<br>403<br>904                  | 36<br>50               | 50<br>43              | 46       | 86  |    |

|    |      |           |                             |   |   |                                |                                |                          |                                |                |                |     |    |
|----|------|-----------|-----------------------------|---|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|-----|----|
|    |      |           |                             |   | 3 | 268<br>523                     | 180<br>523                     | 10.9<br>0.0              | 224<br>523                     | 36             | 28             | 28  | 36 |
| 8  | 61 m | Bronchus  | Plattenepithel-<br>carcinom | 4 | 1 | 321<br>449<br>1949<br>4509     | 382<br>523<br>2349<br>4509     | 6.4<br>5.5<br>6.8<br>0.0 | 352<br>2148<br>4509            | 25<br>40<br>21 | 54<br>19<br>20 | 30  | 86 |
|    |      |           |                             |   | 2 | 2571<br>7696                   | 3198<br>7696                   | 8.1<br>0.0               | 2885<br>7696                   | 21             | 15             | 15  | 21 |
|    |      |           |                             |   | 3 | 3880<br>5572<br>21490<br>25448 | 4846<br>6367<br>18789<br>31043 | 8.3<br>4.7<br>4.2<br>7.3 | 4363<br>5970<br>20140<br>28246 | 18<br>47<br>21 | 40<br>27<br>43 | 34  | 86 |
|    |      |           |                             |   | 4 | 21449<br>38684                 | 21904<br>38684                 | 0.7<br>0.0               | 21677<br>38684                 | 21             | 25             | 25  | 21 |
| 9  | 70 m | Stimmband | Plattenepithel-<br>carcinom | 2 | 1 | 904<br>1429                    | 794<br>1436                    | 4.1<br>0.2               | 849<br>1438                    | 28             | 37             | 37  | 28 |
|    |      |           |                             |   | 2 | 1482<br>1802                   | 1696<br>2003                   | 4.8<br>3.7               | 1589<br>1903                   | 28             | 109            | 109 | 28 |
|    |      |           |                             |   | 3 | 904<br>1429                    | 849<br>1749                    | 2.0<br>7.4               | 877<br>1589                    | 28             | 33             | 33  | 28 |
| 10 | 70 w | Vulva     | Plattenepithel-<br>carcinom | 3 | 1 | 6791<br>23413<br>30860         | 7235<br>27598<br>38773         | 2.2<br>5.9<br>8.5        | 7013<br>25506<br>34817         | 56<br>24       | 30<br>33       | 37  | 80 |

Tab. 1 e. - Fortsetzung

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

$w$  = wiblich;  $m$  = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ;  $t$  = Zeit zwischen 2 Messungen in Tagen; TDT ( $V_m$ ) 1 = Volumenverdoppelungszeit zwischen 2 Messungen in Tagen; TDT ( $V_m$ ) 2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen erster und letzter Messung in Tagen; T = Gesamtbeobachtungszeit einer Metastase in Tagen.

Somit wachsen Lungenmetastasen von Patienten mit der Diagnose Plattenepithelcarcinom während des klinisch beobachteten Zeitraums exponentiell.

### 3. 7. 6 Messdaten von Lungenmetastasen mit Primärtumordiagnosen unterschiedlicher Histologie ( Tab. 1 f )

Die Lungenmetastasen von Patienten mit den Primärtumordiagnosen adenopapilläres Nierencarcinom, Mammacarcinom sowie Parotismischtumor zeigen im Zeitpunkt ihrer ersten röntgenologischen Erkennbarkeit ein schnelles Wachstum, d.h. die Tumorverdoppelungszeit TDT ist klein. Mit zunehmendem Tumolvolumen verlangsamt sich das Wachstum, d.h. die TDT wird grösser.

Ausnahmen von dieser Beobachtung bilden die zweite Metastase des dritten Patienten sowie die Zweite des vierten Patienten, bei denen mit zunehmender Tumogrösse das Wachstum scheinbar wieder schneller wird, d.h. die TDT klein wird.

Die Lungenmetastasen eines Basalzellenepithelioms, Zylindroms, Urothelcarcinoms der Blase sowie einem unbekannten Tumor zeigen während des röntgenologisch beobachteten Zeitraums von 13 - 771 Tagen weitgehend konstante Wachstumsraten mit zunehmendem Tumolvolumen, d.h. die Tumorverdoppelungszeit bleibt während des Wachstums gleich gross.

Ausnahmen von dieser Beobachtung bilden hier die fünfte Metastase des fünften Patienten sowie die Erste des sechsten Patienten, bei denen mit zunehmendem Tumolvolumen das Wachstum langsamer wird, d.h. die TDT grösser wird.

Insgesamt wachsen die Lungenmetastasen von Patienten mit der Diagnose Nierencarcinom, Mammacarcinom sowie Parotismischtumor während des klinisch beobachteten Zeitraums als eine Gompertz - Funktion, während die Lungenmetastasen eines Basalzellenepithelioms, Zylindroms, Urothelcarcinoms der Blase sowie eines unbekannten Tumors einem exponentiellen Wachstum folgen.

Tab. 1 f. - Messdaten von 9 Patienten mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Histologie

| Nr. | Alter<br>Geschlecht | Primärtumor-<br>organ | Histologie                    | Zahl der Rönt-<br>genaufnahmen | Zahl der Meta-<br>stasen | $V_1$<br>(mm <sup>3</sup> ) | $V_2$<br>(mm <sup>3</sup> ) | Fehler der $\phi$ -<br>Bestimmung | $V_{m3}$<br>(mm <sup>3</sup> ) | t   | TDT<br>( $V_m$ ) | TDT<br>( $V_m$ ) | T   |
|-----|---------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----|------------------|------------------|-----|
| 1   | 51 m                | Niere                 | Adenopapillä-<br>res Carcinom | 7                              | 1                        | 381                         | 268                         | 10.0                              | 325                            | 97  | 141              | 362              | 951 |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 523                         | 523                         | 0.0                               | 523                            | 212 | 213              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 904                         | 1150                        | 9.1                               | 1027                           | 110 | 173              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 1436                        | 1766                        | 7.6                               | 1601                           | 175 | 356              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                | 2                        | 2351                        | 2144                        | 2.9                               | 2248                           | 140 | 319              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 3052                        | 3052                        | 0.0                               | 3052                           | 217 | 734              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 3590                        | 3880                        | 2.7                               | 3735                           |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          |                             |                             |                                   |                                |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                | 3                        | 268                         | 268                         | 0.0                               | 268                            | 175 | 162              | 238              | 532 |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 523                         | 606                         | 5.3                               | 565                            | 140 | 178              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 796                         | 1150                        | 14.8                              | 973                            | 217 | 337              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 1436                        | 1595                        | 3.7                               | 1516                           |     |                  |                  |     |
| 2   | 42 m                | Niere                 | Adenopapillä-<br>res Carcinom | 2                              | 1                        | 523                         | 523                         | 0.0                               | 523                            | 140 | 228              | 281              | 357 |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 697                         | 904                         | 9.8                               | 801                            | 217 | 316              |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 1150                        | 1436                        | 8.3                               | 1293                           |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          |                             |                             |                                   |                                |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 9739                        | 7693                        | 7.0                               | 8716                           | 186 | 230              | 230              | 186 |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 12764                       | 14130                       | 3.9                               | 13447                          |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          |                             |                             |                                   |                                |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          |                             |                             |                                   |                                |     |                  |                  |     |
| 3   | 35 w                | Mamma                 | Sclirrhöses Car-<br>cinom     | 5                              | 1                        | 113                         | 113                         | 0.0                               | 113                            | 63  | 64               | 74               | 131 |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 180                         | 268                         | 16.3                              | 224                            | 68  | 83               |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          | 268                         | 523                         | 31.5                              | 396                            |     |                  |                  |     |
|     |                     |                       |                               |                                |                          |                             |                             |                                   |                                |     |                  |                  |     |

|   |      |               |                             |   |                                           |                                            |                                             |                                           |                                            |                             |                                |     |     |
|---|------|---------------|-----------------------------|---|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----|-----|
|   |      |               |                             | 2 | 697<br>852<br>1594<br>2051<br>6367        | 381<br>697<br>1436<br>2144<br>6792         | 15.0<br>6.1<br>3.3<br>1.5<br>2.2            | 539<br>775<br>1515<br>2098<br>6580        | 128<br>133<br>63<br>68                     | 244<br>136<br>135<br>41     | 155                            | 392 |     |
| 4 | 52 w | Mamma         | Carcinoma semi-adenomatosum | 4 | 1                                         | 144<br>180<br>221<br>268                   | 144<br>268<br>382<br>523                    | 0.0<br>16.3<br>24.4<br>31.5               | 144<br>224<br>302<br>396                   | 27<br>151<br>98             | 42<br>349<br>250               | 284 | 276 |
|   |      |               |                             | 2 | 321<br>382<br>449<br>523                  | 268<br>382<br>523<br>796                   | 5.5<br>0.0<br>5.5<br>17.5                   | 295<br>382<br>486<br>660                  | 178<br>98<br>40                            | 478<br>281<br>90            | 368                            | 316 |     |
| 5 | 18 m | Leistenebeuge | Basalzellenepithelium       | 9 | 1                                         | 523<br>904<br>1150<br>1436<br>2349<br>5746 | 523<br>1060<br>1436<br>3313<br>4187<br>5176 | 0.0<br>5.7<br>8.3<br>43.6<br>26.6<br>3.3  | 523<br>982<br>1293<br>2375<br>3268<br>5461 | 92<br>47<br>110<br>63<br>31 | 101<br>119<br>135<br>138<br>42 | 116 | 343 |
|   |      |               |                             | 2 | 1150<br>1436                              | 904<br>1150                                | 7.1<br>6.6                                  | 1027<br>1293                              | 22                                         | 68                          | 68                             | 22  |     |
|   |      |               |                             | 3 | 180<br>268<br>606<br>1150<br>1766<br>2144 | 180<br>268<br>523<br>1150<br>1766<br>3052  | 0.0<br>0.0<br>4.5<br>0.0<br>0.0<br>14.1     | 180<br>268<br>565<br>1150<br>1766<br>2598 | 87<br>50<br>41<br>22<br>31                 | 150<br>46<br>40<br>35<br>56 | 78                             | 231 |     |
|   |      |               |                             | 4 | 113<br>268                                | 77<br>382                                  | 10.6<br>14.1                                | 95<br>325                                 | 50                                         | 28                          | 28                             | 50  |     |

|   |      |            |                                |   |   |                                         |                                         |                                 |                                         |                              |                         |            |
|---|------|------------|--------------------------------|---|---|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------|
|   |      |            |                                |   | 5 | 696<br>3590<br>7004                     | 904<br>3590<br>8177                     | 9.9<br>3.4<br>3.1               | 800<br>3590<br>7592                     | 87<br>144                    | 40<br>133               | 98<br>231  |
| 6 | 67 m | Oberkiefer | Zylindrom                      | 3 | 1 | 697<br>9198<br>10301                    | 523<br>9198<br>10301                    | 8.3<br>0.0<br>0.0               | 610<br>9198<br>10301                    | 182<br>34                    | 47<br>205               | 72<br>216  |
|   |      |            |                                |   | 2 | 697<br>1436<br>2144                     | 904<br>1288<br>1949                     | 9.8<br>3.4                      | 801<br>1362                             | 34<br>.25                    | 45<br>42                | 44<br>59   |
| 7 | 69 m | Blase      | Papilläres Uro<br>thelcarcinom | 5 | 1 | 2144<br>7696                            | 2144<br>8177                            | 0.0<br>2.1                      | 2144<br>7937                            | 177                          | 94                      | 94<br>177  |
|   |      |            |                                |   | 2 | 6367<br>34765                           | 5572<br>31043                           | 4.1<br>3.6                      | 5970<br>32904                           | 177                          | 72                      | 72<br>177  |
|   |      |            |                                |   | 3 | 5572<br>22438                           | 5572<br>24416                           | 0.0<br>2.9                      | 5572<br>23427                           | 177                          | 85                      | 85<br>177  |
|   |      |            |                                |   | 4 | 3590<br>4187<br>7234<br>49297<br>133996 | 3052<br>5198<br>6367<br>50938<br>143718 | 5.0<br>8.0<br>4.0<br>1.1<br>2.4 | 3321<br>4693<br>6801<br>50118<br>138857 | 59<br>53<br>99<br>482<br>177 | 118<br>99<br>166<br>122 | 148<br>771 |
| 8 | 42 w | Parotis    | Parotismisch-<br>tumor         | 4 | 1 | 2805<br>3052<br>3590                    | 2571<br>3052<br>3880                    | 2.8<br>0.0<br>2.7               | 2688<br>3052<br>3735                    | 34<br>44                     | 186<br>151              | 166<br>78  |
|   |      |            |                                |   | 2 | 4847<br>6367<br>12763                   | 4187<br>4846<br>11488                   | 4.5<br>7.9<br>3.3               | 4517<br>5607<br>12126                   | 44<br>116                    | 141<br>104              | 113<br>160 |

Tab. 1 f. - Fortsetzung

|   |      |           |   |   |   |       |       |      |       |     |     |     |     |
|---|------|-----------|---|---|---|-------|-------|------|-------|-----|-----|-----|-----|
|   |      |           |   |   | 3 | 3313  | 3590  | 2.8  | 3452  | 34  | 101 | 199 | 194 |
|   |      |           |   |   |   | 4817  | 4509  | 2.1  | 4348  | 44  | 282 |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 4847  | 4847  | 0.0  | 4847  | 116 | 196 |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 7234  | 7234  | 0.0  | 7234  |     |     |     |     |
|   |      |           |   | 4 |   | 8177  | 7234  | 3.8  | 7706  | 34  | 197 | 376 | 194 |
|   |      |           |   |   |   | 8177  | 9198  | 4.0  | 8688  | 44  | 247 |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 9367  | 10301 | 3.3  | 9834  | 116 | 522 |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 11488 | 11488 | 0.0  | 11488 |     |     |     |     |
|   |      |           |   | 5 |   | 523   | 523   | 0.0  | 523   | 78  | 68  | 111 | 194 |
|   |      |           |   |   |   | 1022  | 1288  | 8.7  | 1155  | 116 | 140 |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 1762  | 2351  | 11.1 | 2057  |     |     |     |     |
|   |      |           |   |   |   |       |       |      |       |     |     |     |     |
|   |      |           |   | 6 |   | 113   | 87    | 7.9  | 100   | 78  | 46  | 65  | 194 |
|   |      |           |   |   |   | 321   | 321   | 0.0  | 321   | 116 | 78  |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 904   | 904   | 0.0  | 904   |     |     |     |     |
|   |      |           |   |   |   |       |       |      |       |     |     |     |     |
| 9 | 49 m | Unbekannt | - | 2 | 1 | 12763 | 12114 | 1.7  | 12439 | 13  | 14  | 14  | 13  |
|   |      |           |   |   |   | 22438 | 24416 | 2.9  | 23427 |     |     |     |     |
|   |      |           |   |   |   | 7234  | 7234  | 0.0  | 7234  | 13  | 21  | 21  | 13  |
|   |      |           |   |   |   | 11488 | 10883 | 1.7  | 11186 |     |     |     |     |

$w$  = weiblich;  $m$  = männlich;  $V_1$  = Volumen der Erstmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_2$  = Volumen der Wiederholungsmessung in  $\text{mm}^3$ ;  $V_m$  = arithmetisches Mittel aus  $V_1$  und  $V_2$ ;  $t$  = Zeit zwischen 2 Messungen in Tagen;  $\text{TDT} (V_m)$  1 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen 2 Messungen in Tagen;  $\text{TDT} (V_m)$  2 = Volumenverdoppelungszeit einer Metastase zwischen erster und letzter Messung in Tagen;  $\tau$  = Gesamtbeobachtungszeit in Tagen.

3. 8 Mittlere Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen  
in verschiedenen Volumenbereichen für 5 histologische  
Gruppen mit Angabe des Variationskoeffizienten

Die Sichtung des gesamten Materials liess eine Einteilung in fünf verschiedene histologische Gruppen zu :  
 In Tabelle 2 sind für die fünf histologischen Gruppen das mittlere Alter der Patienten und die Abhängigkeit der Tumorverdoppelungszeit von der Tumorgrösse angegeben. Die Tumorgrösse wurde in willkürlich gewählte exponentiell grösser werdende Volumenbereiche unterteilt. Die mittlere Tumorverdoppelungszeit für die angegebene Zahl der Metastasen sowie der Streubereich wurde in den einzelnen Rubriken angegeben.

3. 8. 1 Die Lungenmetastasen von Sarkomen wurden bis auf eine Ausnahme bei Kindern und jungen Erwachsenen gefunden. Das mittlere Alter betrug dabei 32 Jahre. Die Metastasen liessen sich in 11 Gruppen von je einer Verdoppelung einteilen, d.h. die Grössenzunahme erstreckte sich auf 4 Dekaden. Dabei wurden mittlere Verdoppelungszeiten von 33 - 193 Tagen gefunden. Die absoluten Werte streuten zwischen 7 und 193 Tagen. Der Variationskoeffizient lag mit Werten von 31.1% - 83.9% relativ hoch. Für Volumina über 12800 cbmm liess sich kein Variationskoeffizient mehr berechnen, da jeweils nur eine Metastase vorhanden war. Werden nur die Metastasen bis zu einer Volumengrösse von 12800 cbmm in Betracht gezogen, schwanken die mittleren TDTm zwischen 33 und 72 Tagen in den Volumenbereichen ( siehe Tabelle 2 und Abb. 6 ).

Die Lungenmetastasen von Sarkomen wachsen über einen Grössenbereich von 3 Dekaden, d.h. 7 Verdoppelungen, exponentiell.

3. 8. 2 Die Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen wurden bei älteren Erwachsenen und im Alter gefunden. Das mittlere Alter lag bei 63 Jahren. Die Metastasen ließen sich in 8 Bereiche von je einer Verdoppelung einteilen,

Tab. 2 - Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen gleicher Histologie für genormte Volumenbereiche mit Angabe des Variationskoeffizienten

| Histologie              | Alter             | Volumenbereiche<br>( in mm <sup>3</sup> ) | Zahl der Metastasen/<br>Volumenbereich | TDT <sub>m</sub><br>(Tage) | TDT <sub>abs.</sub><br>(Tage) | S <sub>T</sub> für TDT <sub>m</sub> in % |
|-------------------------|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| Plattenepithelcarcinome | 63<br>(34 - 70) * | - 200                                     | 3                                      | 59                         | 31 - 92                       | 30.2                                     |
|                         |                   | 200 - 400                                 | 9                                      | 60                         | 24 - 96                       | 25.0                                     |
|                         |                   | 400 - 800                                 | 7                                      | 46                         | 19 - 69                       | 17.2                                     |
|                         |                   | 800 - 1600                                | 8                                      | 49                         | 18 - 109                      | 33.7                                     |
|                         |                   | 1600 - 3200                               | 8                                      | 46                         | 15 - 160                      | 47.6                                     |
|                         |                   | 3200 - 6400                               | 7                                      | 52                         | 20 - 112                      | 36.1                                     |
|                         |                   | 6400 - 12800                              | 3                                      | 59                         | 30 - 102                      | 38.2                                     |
|                         |                   | 12800 - 25600                             | 4                                      | 35                         | 17 - 53                       | 16.5                                     |
| Melanome                | 69<br>(52 - 82) * | - 200                                     | -                                      | -                          | -                             | -                                        |
|                         |                   | 200 - 400                                 | 5                                      | 66                         | 21 - 188                      | 69.3                                     |
|                         |                   | 400 - 800                                 | 1                                      | 31                         | 31                            | -                                        |
|                         |                   | 800 - 1600                                | 2                                      | 42                         | 21 - 60                       | 27.7                                     |
|                         |                   | 1600 - 3200                               | 7                                      | 50                         | 9 - 79                        | 24.7                                     |
|                         |                   | 3200 - 6400                               | 2                                      | 30                         | 26 - 34                       | 5.6                                      |
| Sarkome                 | 32<br>(14 - 72) * | - 200                                     | 2                                      | 62                         | 7 - 118                       | 78.4                                     |
|                         |                   | 200 - 400                                 | 6                                      | 46                         | 16 - 91                       | 32.3                                     |
|                         |                   | 400 - 800                                 | 4                                      | 72                         | 19 - 152                      | 56.6                                     |
|                         |                   | 800 - 1600                                | 7                                      | 33                         | 10 - 94                       | 31.1                                     |
|                         |                   | 1600 - 3200                               | 3                                      | 72                         | 17 - 166                      | 83.9                                     |
|                         |                   | 3200 - 6400                               | 3                                      | 60                         | 17 - 137                      | 66.8                                     |
|                         |                   | 6400 - 12800                              | 2                                      | 45                         | 18 - 72                       | 38.2                                     |
|                         |                   | 12800 - 25600                             | 1                                      | 22                         | 22                            | -                                        |
|                         |                   | 25600 - 51200                             | 1                                      | 193                        | 193                           | -                                        |
|                         |                   | 51200 - 102400                            | 1                                      | 48                         | 48                            | -                                        |
|                         |                   | 102400 - 204800                           | 1                                      | 146                        | 146                           | -                                        |

Tab. 2 - Fortsetzung

|                 |            |          |        |   |     |           |      |
|-----------------|------------|----------|--------|---|-----|-----------|------|
| Adenocarcinome  | 52         | -        | 200    | 5 | 28  | 12 - 48   | 15.0 |
| Rektum          | (47 - 56)* | 200 -    | 400    | 3 | 36  | 14 - 79   | 37.0 |
|                 |            | 400 -    | 800    | 3 | 70  | 37 - 107  | 35.1 |
|                 |            | 800 -    | 1600   | 4 | 65  | 24 - 90   | 25.2 |
|                 |            | 1600 -   | 3200   | 3 | 77  | 51 - 98   | 24.3 |
|                 |            | 3200 -   | 6400   | 1 | 48  | 48        | -    |
|                 |            | 6400 -   | 12800  | - | -   | -         | -    |
|                 |            | 12800 -  | 25600  | - | -   | -         | -    |
|                 |            | 25600 -  | 51200  | - | -   | -         | -    |
|                 |            | 51200 -  | 102400 | - | -   | -         | -    |
|                 |            | 102400 - | 204800 | 2 | 283 | 142 - 423 | -    |
| Nierencarcinome | 57         | -        | 200    | 6 | 85  | 32 - 162  | 47.5 |
|                 | (45 - 56)* | 200 -    | 400    | 6 | 64  | 15 - 129  | 46.2 |
|                 |            | 400 -    | 800    | 3 | 145 | 56 - 330  | 75.4 |
|                 |            | 800 -    | 1600   | 3 | 93  | 74 - 103  | 16.5 |
|                 |            | 1600 -   | 3200   | 3 | 137 | 129 - 149 | 12.6 |
|                 |            | 3200 -   | 6400   | 2 | 41  | 28 - 53   | 17.8 |
|                 |            | 6400 -   | 12800  | 5 | 75  | 30 - 142  | 50.4 |
|                 |            | 12800 -  | 25600  | 1 | 172 | 172       | -    |

\* = Altersschwankungen der Patienten in den verschiedenen histologischen Gruppen mit Angabe eines arithmetischen mittleren Alters;  $TDT_m$  = arithmetisches Mittel der Volumenverdoppelungszeiten aller Metastasen eines Volumenbereiches in Tagen;  $TDT_{abs.}$  = reale Volumenverdoppelungszeiten der Metastasen jedes Volumenbereiches;  $S_T$  = Variationskoeffizient für TDT in % .

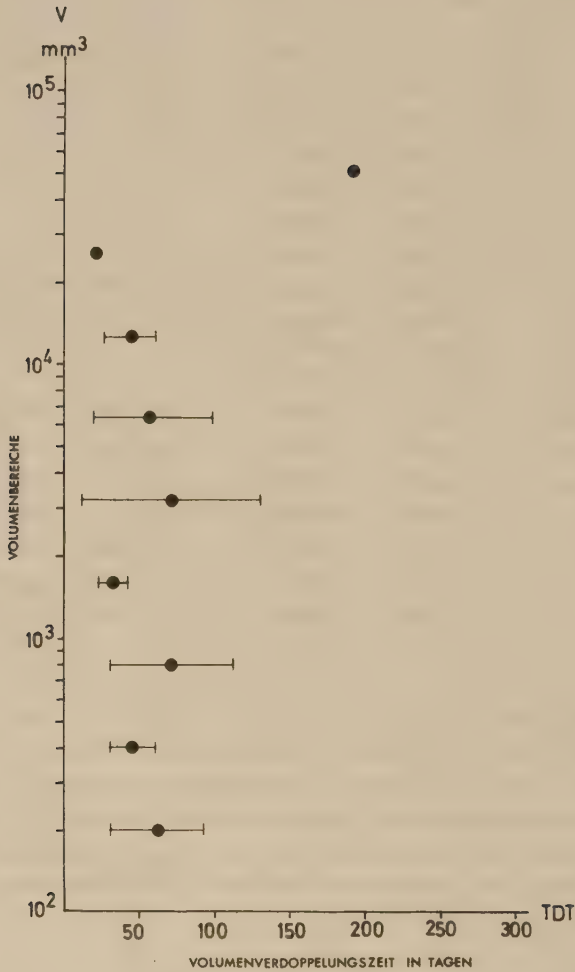


Abb.6.—Graphische Darstellung mittlerer Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen der Histologie Sarkom in festgesetzten Volumenbereichen mit Angabe der Standardabweichung in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab.2).

d.h. die Grössenzunahme erstreckt sich auf 3 Dekaden. Dabei wurden mittlere Verdoppelungszeiten zwischen 30 und 60 Tagen gefunden. Die absoluten Werte streuten zwischen 15 und 160 Tagen in den verschiedenen Volumenbereichen. Der Variationskoeffizient war mit 16 - 48 % in den Volumenbereichen vergleichsweise gering. ( siehe Tabelle 2 und Abb. 7 )

Die Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen wachsen über einen Grössenbereich von 3 Dekaden, d.h. 8 Verdoppelungen, exponentiell.

3. 8. 3 Die Lungenmetastasen von Melanomen wurden ebenfalls bei älteren und alten Erwachsenen gefunden. Das mittlere Alter betrug dabei 69 Jahre. Die Metastasen liessen sich in 6 Gruppen von je einer Verdoppelung einteilen, d.h. die Grössenzunahme erstreckte sich auf 2 Dekaden. Die mittleren Verdoppelungszeiten lagen zwischen 30 und 66 Tagen; die absoluten Werte streuten zwischen 9 und 188 Tagen. Der Variationskoeffizient war bei kleinen Volumina mit 69.3 % relativ gross, während er bei grösseren Volumina mit 5.6 bis 27.7 % vergleichsweise gering war ( siehe Tabelle 2 und Abb. 8 ).

Die Lungenmetastasen von Melanomen wachsen über einen Grössenbereich von 2 Dekaden, d.h. 6 Verdoppelungen, exponentiell.

3. 8. 4 Die Lungenmetastasen von Nierencarcinomen wurden bei älteren und alten Leuten gefunden. Das mittlere Patientenalter betrug 57 Jahre. Die Metastasen liessen sich in 8 Gruppen von je einer Verdoppelung einteilen, d.h. die Grössenzunahme erstreckte sich auf 3 Dekaden. Die mittleren Verdoppelungszeiten lagen zwischen 41 und 172 Tagen; die absoluten Werte streuten zwischen 15 und 330 Tagen. Der Variationskoeffizient war mit Werten zwischen 15 und 75 % relativ klein ( siehe Tabelle 2 und Abb. 9 ).

Die Tumorverdoppelungszeiten von Nierencarcinomen schwanken so stark, dass eine Aussage über das Vorliegen von exponentiellem- oder Gompertz-Wachstum nicht eindeutig möglich ist.

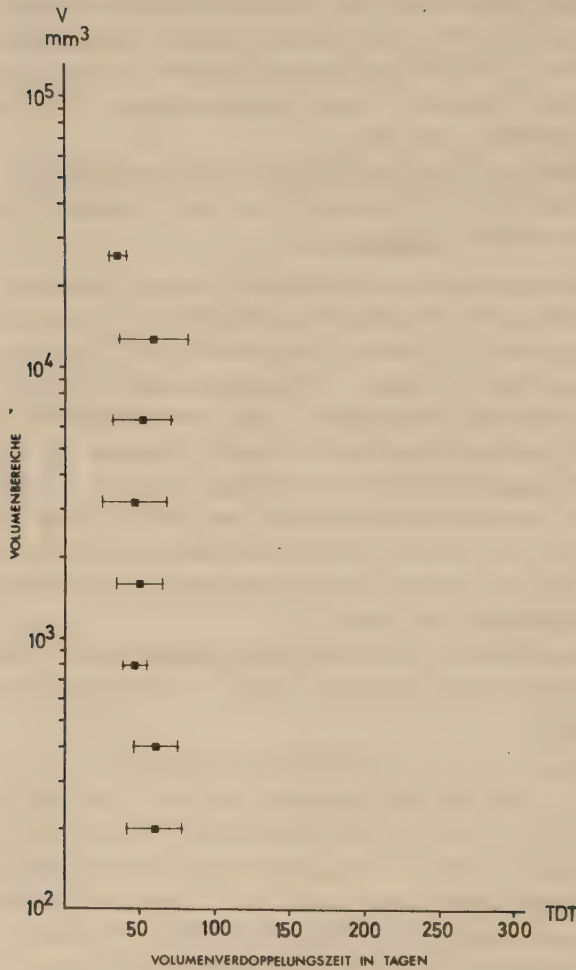


Abb. 7 - Graphische Darstellung mittlerer Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen der Histologie Plattenepithelcarcinom in festgesetzten Volumenbereichen mit Angabe der Standardabweichung in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 2).

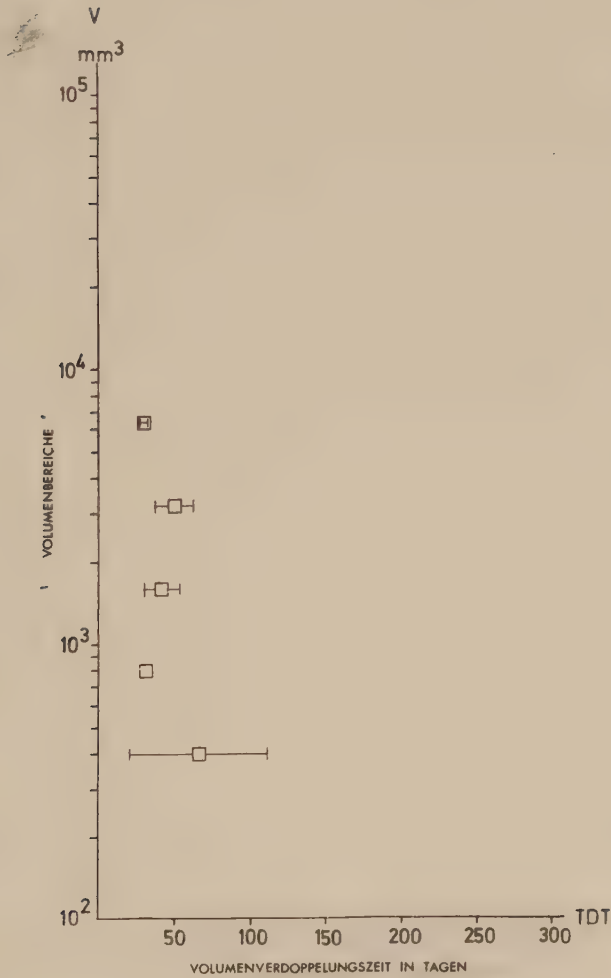


Abb. 8.- Graphische Darstellung mittlerer Volumenverdopplungszeiten von Lungenmetastasen der Histologie Melanom in festgesetzten Volumenbereichen mit Angabe der Standardabweichung in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 2).

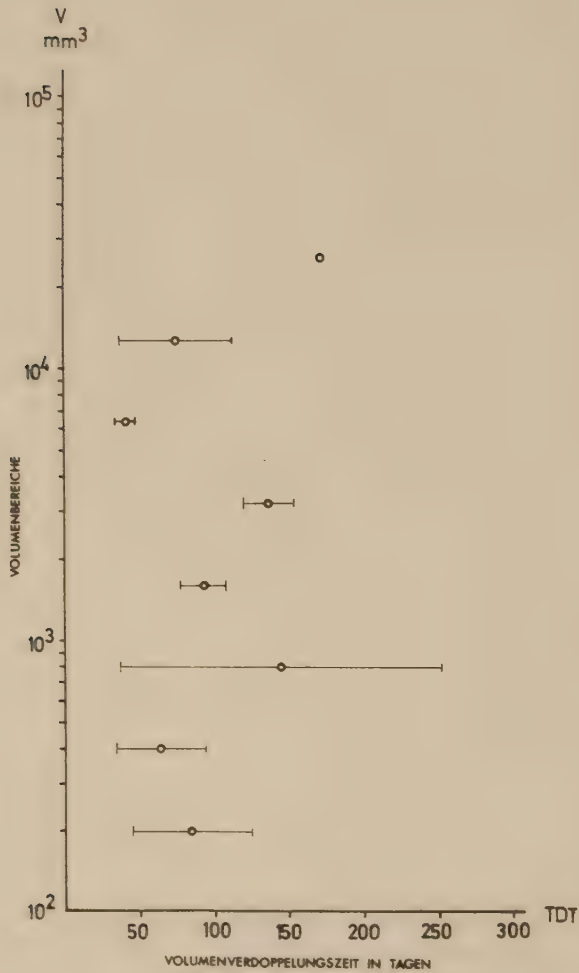


Abb. 9. - Graphische Darstellung mittlerer Volumenverdopplungszeiten von Lungenmetastasen der Histologie Hypernephrom in festgesetzten Volumenbereichen mit Angabe der Standardabweichung in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 2).

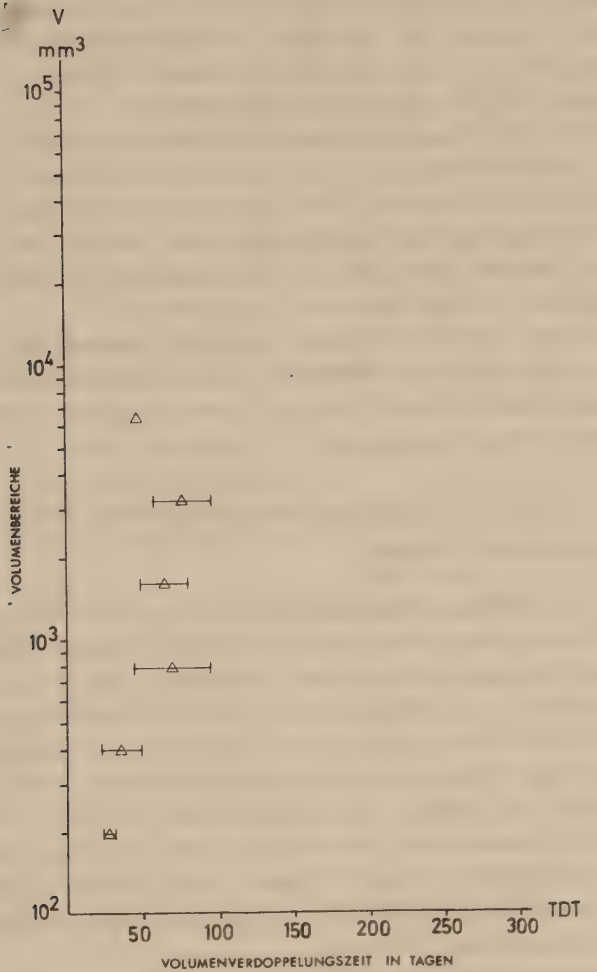


Abb. 10.- Graphische Darstellung mittlerer Volumenverdoppelungszeiten von Lungenmetastasen der Histologie Adenocarcinom Rectum in festgesetzten Volumenbereichen mit Angabe der Standardabweichung in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 2).

3. 8. 5 Die Lungenmetastasen von Adenocarcinomen des Rektum wurden bei älteren Leuten gefunden. Das mittlere Patientenalter lag bei 52 Jahren. Die Metastasen konnten in 7 Gruppen von je einer Volumenverdoppelung eingeteilt werden, d.h. die Grössenzunahme erfolgte über 4 Dekaden. Die mittlere Verdoppelungszeit betrug dabei 28 bis 283 Tage; die absoluten Werte streuten zwischen 12 und 283 Tagen. Der Variationskoeffizient war mit Werten zwischen 24.3 und 37.0 % erneut vergleichsweise gering. Auf die grösseren Werte der TDT bei Volumina um 100 000 cbmm wird in der Diskussion noch näher eingegangen ( siehe Tabelle 2 und Abb. 10 ).
- Aus der Abb. 10 ergibt sich, dass mit zunehmendem Tumorumfang die mittlere Verdoppelungszeit zunimmt, dass über den Grössenbereich von 200 cbmm bis 4000 cbmm ein typisches Gompertzwachstum zu beobachten ist.

### 3. 9 Vergleich mittlerer Volumenverdoppelungszeiten für verschiedene histologische Gruppen

Für die verschiedenen histologischen Gruppen wurde aus den nach den verschiedenen Methoden bestimmten Tumorverdoppelungszeiten ein gruppentypischer Mittelwert gebildet und in die Tabelle 3 eingetragen. Die Tumorverdoppelungszeiten der Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen, Plattenepithelcarcinomen, Adenocarcinomen des Rectum und einem Zylindrom sowie der eines unbekannten Tumors zeigen relativ schnelle Wachstumsraten, die mittlere Tumorverdoppelungszeit liegt zwischen 17 und 64 Tagen. Die Differenz, die sich durch die unterschiedlichen Rechenmethoden ergeben, liegen zwischen 8 und 30 Tagen.

Bei den Metastasen von Parotismischtumor, Basalzellenepitheliom, Nierencarcinomen, Blasencarcinomen und Mammacarcinomen liegen die Verdoppelungszeiten zwischen 61 und 290 Tagen. Die mittlere Tumorverdoppelungszeit für alle Tumoren dieser Studie liegt bei 85 Tagen. Die Werte nach den verschiedenen Methoden schwanken zwischen 83 und 101 Tagen.

Tab. 3 - Bestimmung mittlerer Volumenverdopplungszeiten für jeden histologischen Typ mit verschiedenen Methoden

| Histologie                             | TDT <sub>m</sub> 1 | TDT <sub>m</sub> 2 | TDT <sub>m</sub> 3 | TDT <sub>m</sub> 4 | TDT <sub>m</sub> 5 | TDT <sub>m</sub> 6 | Differenz TDT <sub>1-6</sub> |
|----------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| Unbekannter Tumor                      | 17.5 <sup>+</sup>  | 17.5 <sup>+</sup>  | -                  | 17.5 <sup>+</sup>  | 17.5 <sup>+</sup>  | -                  | 17.5                         |
| Melanome                               | 51.7               | 51.1               | 43.3 <sup>+</sup>  | 51.7               | 51.1               | 43.3 <sup>+</sup>  | 43.3 - 51.7                  |
| Sarkome                                | 45.8               | 52.2               | 58.5               | 42.4               | 55.0               | 47.3               | 42.4 - 58.5                  |
| Plattenepithelcarc.                    | 49.3               | 51.0               | 64.5               | 54.8               | 57.8               | 43.0               | 43.0 - 64.5                  |
| Zylindrom                              | 48.5 <sup>+</sup>  | 58.0 <sup>+</sup>  | 53.0 <sup>*</sup>  | 48.5 <sup>+</sup>  | 58.0 <sup>+</sup>  | 53.0 <sup>*</sup>  | 48.5 - 58.0                  |
| Adenocarcinom Rektum                   | 54.0               | 55.7               | 27.7 <sup>+</sup>  | 58.3               | 50.5               | 27.0 <sup>+</sup>  | 27.0 - 58.3                  |
| Basalzellenepitheliom                  | 66.0               | 77.6               | 77.3 <sup>+</sup>  | 75.3               | 83.0               | 86.0               | 66.0 - 86.0                  |
| Hypernephrome                          | 96.6               | 100.3              | 55.3 <sup>+</sup>  | 100.6              | 96.9               | 54.0 <sup>+</sup>  | 54.0 - 100.6                 |
| Blasenkarzinom                         | 98.5               | 99.8               | 143.0 <sup>*</sup> | 98.5               | 99.8               | 143.0 <sup>*</sup> | 98.5 - 143.0                 |
| Parotismisch tumor                     | 159.0              | 138.5              | 61.0 <sup>*</sup>  | 159.0              | 144.0              | 61.0 <sup>*</sup>  | 61.0 - 159.0                 |
| Mamma Carcinome                        | 160.2              | 220.3              | -                  | 239.5 <sup>+</sup> | -                  | -                  | 160.2 - 239.5                |
| Adenocarcinom Niere                    | 246.0              | 278.8              | 270.0 <sup>*</sup> | 246.0              | 291.0              | 270.0 <sup>*</sup> | 246.0 - 291.0                |
| Alle Histologien<br>( ohne * - Werte ) | 91.1<br>102.7      | 100.5<br>113.0     | 85.4<br>61.5       | 91.0<br>78.7       | 91.3<br>103.2      | 82.8<br>45.2       | 82.8 - 100.5<br>45.2 - 113.0 |

## Legende zu Tab. 3

\* = Messdaten von nur einem Patienten

+ = zu wenig Messdaten

$TDT_m 1$  = mittlere TDT aller Metastasen gleicher Histologie ( siehe auch 2.5.3 a );  $TDT_m 2$  = mittlere TDT aller Metastasen gleicher Histologie nach Gerstenberg ( siehe 2.5.3. b );  $TDT_m 3$  = mittlere TDT aller Metastasen der gleichen Histologie nach Keller und Kallert ( siehe 2.5.3. c );  $TDT_m 4$  =  $TDT_m 1$  ohne Metastasen, deren Messabweichungen der Herddurchmesser mehr als 10 % betragen;  $TDT_m 5$  =  $TDT_m 2$  ohne Metastasen, deren Messabweichungen der Herddurchmesser mehr als 10 % betragen;  $TDT_m 6$  =  $TDT_m 3$  ohne Metastasen, deren Messabweichungen der Herddurchmesser mehr als 10 % betragen.

### 3. 10 Unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten von Lungenmetastasen verschiedener histologischer Gruppen

In Tab. 4 sind gemäss der Einteilung der Metastasen in schnellwachsende Metastasen mit mittlerer Wachstumsgeschwindigkeit und langsam wachsenden Metastasen einerseits die Einzelmesswerte ( die ersten vier Spalten sowie die mittlere Tumorverdoppelungszeit nach Gerstenberg Spalte 5-8 ) für die verschiedenen histologischen Typen eingetragen.

Die Tabelle 4 macht deutlich, dass die Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen, Melanomen und Sarkomen kleine Verdoppelungszeiten bis zu 30 Tagen sowie mittlere TDT bis zu 75 Tagen haben, während die Metastasen von Parotismischtumor, Mammacarcinom, Nierencarcinom, Blasen-carcinom und Zylindrom mittlere und grosse Tumorverdoppelungszeiten aufweisen, jedoch keine kleinen TDT.

Zwischen diese beiden Gruppen schiebt sich eine kleine Gruppe von Tumoren - Adenocarcinome des Rektum, Hypernephrome und Basalzellenepitheliom - , bei denen kleine, mittlere und grosse Verdoppelungszeiten beobachtet werden können.

Tab. 4 - Einteilung der Lungenmetastasen gleicher Histologie in 3 Gruppen mit unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit.

| Histologie                   | TDT <sub>ab</sub><br>- 30d | TDT <sub>ab</sub><br>- 75d | TDT <sub>ab</sub><br>über<br>75 d | Zahl der<br>Messungen | TDT <sub>m</sub> <sup>2</sup><br>- 30d | TDT <sub>m</sub> <sup>2</sup><br>- 75d | TDT <sub>m</sub> <sup>2</sup><br>über<br>75 d | Zahl der<br>Metastasen |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|
| Plattenepithel-<br>carcinome | 14                         | 26                         | 9                                 | 49                    | 7                                      | 17                                     | 5                                             | 29                     |
| Melanome                     | 6                          | 9                          | 2                                 | 17                    | 5                                      | 7                                      | 2                                             | 14                     |
| Sarkome                      | 14                         | 8                          | 9                                 | 31                    | 6                                      | 4                                      | 3                                             | 13                     |
| Adenocarcinome<br>Rektum     | 6                          | 8                          | 8                                 | 22                    | 3                                      | 3                                      | 4                                             | 10                     |
| Nierencarcinome              | 5                          | 9                          | 15                                | 29                    | 1                                      | 7                                      | 11                                            | 19                     |
| Basalzellen-<br>epitheliom   | 1                          | 7                          | 6                                 | 14                    | 1                                      | 1                                      | 3                                             | 5                      |
| Parotismischtumor            | -                          | 2                          | 12                                | 14                    | -                                      | 1                                      | 5                                             | 6                      |
| Mamma Carcinome              | -                          | 3                          | 9                                 | 12                    | -                                      | 1                                      | 3                                             | 4                      |
| Adenocarcinome<br>Niere      | -                          | -                          | 12                                | 12                    | -                                      | -                                      | 4                                             | 4                      |
| Blasencarcinom               | -                          | 1                          | 6                                 | 7                     | -                                      | 1                                      | 3                                             | 4                      |
| Zylindrom                    | -                          | 3                          | 1                                 | 4                     | -                                      | 2                                      | -                                             | 2                      |
| Unbekannter Tumor            | 2                          | -                          | -                                 | 2                     | 2                                      | -                                      | -                                             | 2                      |
| Insgesamt                    | 48                         | 76                         | 89                                | 213                   | 25                                     | 44                                     | 43                                            | 112                    |

TDT<sub>ab</sub> = Zahl der Metastasen mit TDT bis zu 30, 75 und über 75 Tagen pro histologische Gruppe

Fortsetzung Legende zu Tab. 4

$TDT_m 2$  = Zahl der Metastasen mit mittleren Volumenverdoppelungszeiten nach Gerstenberg bis zu 30, 75 und über 75 Tagen pro histologische Gruppe.

Betrachtet man das gesamte Material der Tabelle 4, so fällt auf, dass kleine Tumorverdoppelungszeiten nur bei etwa 20 % der Metastasen zu finden sind, während circa 80 % der Metastasen mit einer mittleren bis grossen Verdoppelungszeit wachsen.

### 3. 11 Graphische Darstellung der Tumorverdoppelungszeit für jede Metastase in 5 histologischen Gruppen ( Abb. 11 ~ 15 )

Die mittlere Volumenverdoppelungszeit der verschiedenen individuellen Lungenmetastasen wurden je nach ihrer Ausgangsgrösse, die wiederum im logarithmischen Maßstab aufgetragen ist, als Punkt in dem Koordinatennetz markiert. Die mittlere TDT wurde auf allen Abbildungen mit einem senkrechten Strich markiert. Sie lag bei den Metastasen von Sarkomen, Melanomen, Plattenepithelcarcinomen und Adenocarcinomen des Rektum etwas über 50 Tagen ( siehe Abb. 11, 12, 13 und 15 ), während sie bei Nierencarcinomen über 100 Tage betrug.

Die Abbildungen 11, 12 und 13 veranschaulichen wiederum, dass die Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen im beobachteten Grössenbereich exponentiell wachsen, während eine Aussage über die Wachstumsmuster der Lungenmetastasen von Nierencarcinomen und Rektumcarcinome nicht eindeutig festgelegt werden kann.

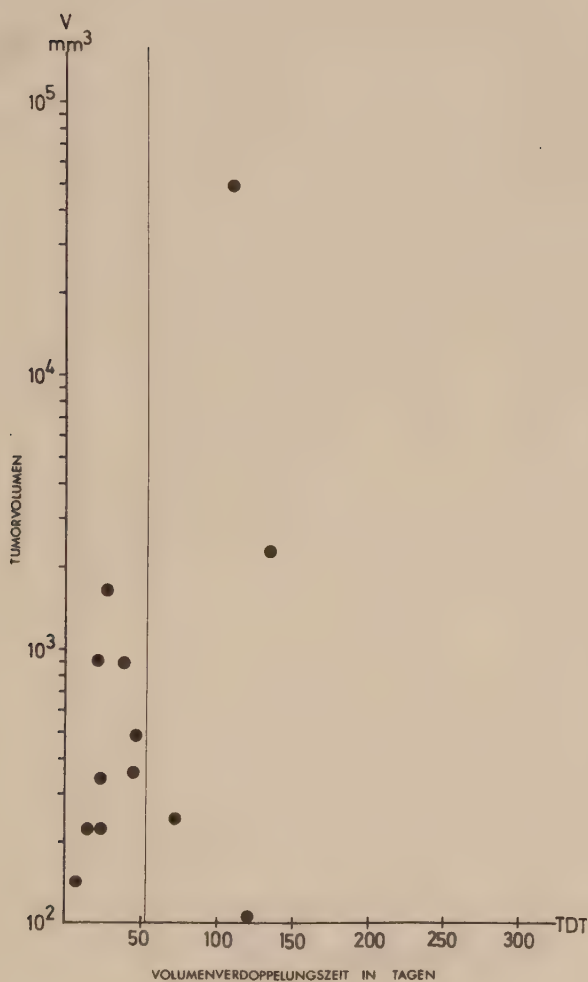


Abb. 11.-Graphische Darstellung der Volumenverdoppelungszeit TDT ( $V_m/2$ ) für Lungenmetastasen mit der histologischen Primärtumordiagnose Sarkom und ihre Streubreite um den arithmetischen Mittelwert in halblogarithmem Maßstab (siehe Tab. Ia ).

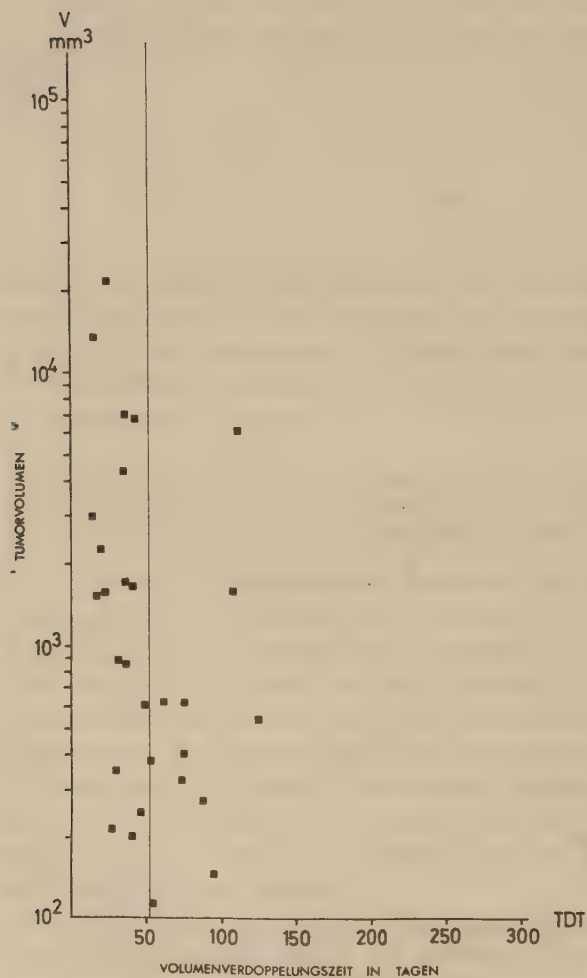


Abb. 12.- Graphische Darstellung der Volumenverdopplungszeit  $TDT(V_m)/2$  für Lungenmetastasen mit der histologischen Primärtumordiagnose Plattenepithelcarcinom und ihre Streubreite um den arithmetischen Mittelwert in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 1e).

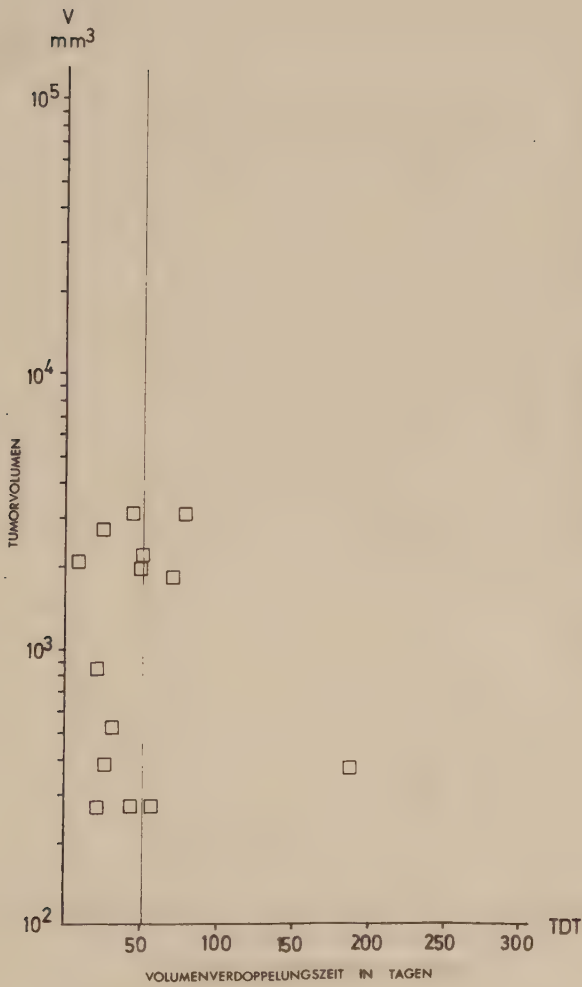


Abb.13.- Graphische Darstellung der Volumenverdoppelungszeit  $TDT(V_m)^2$  für Lungenmetastasen mit der histologischen Primärtumordiagnose Melanom und ihre Streubreite um den arithmetischen Mittelwert in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab.1c).

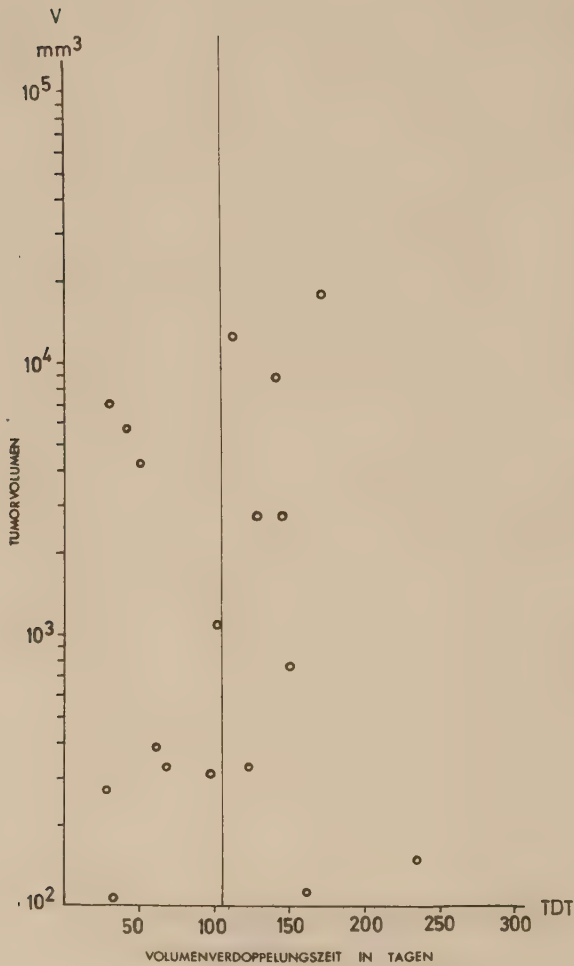


Abb. 14.-Graphische Darstellung der Volumenverdoppelungszeit  $TDT(V_m)/2$  für Lungenmetastasen mit der histologischen Primärdiagnose Hypernephrom und ihre Streubreite um den arithmetischen Mittelwert in halblogarithmischem Maßstab (siehe Tab. 1d).

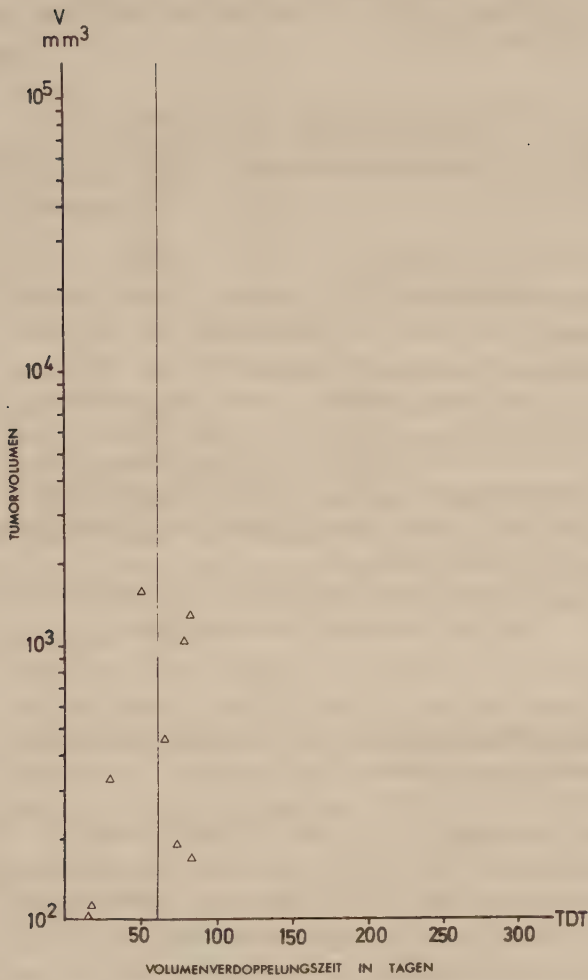


Abb. 15.- Graphische Darstellung der Volumenverdopplungszeit  $TDT(V_m)/2$  für Lungenmetastasen mit der histologischen Primärdiagnose Adenocarcinom Rectum und ihre Streubreite um den arithmetischen Mittelwert in halblogarithmischem Maßstab

Tab. 5. - Abhängigkeit der Volumenverdoppelungszeit vom Alter der Patienten

| Alter<br>( in Jahren ) | Zahl der<br>Patienten | Zahl der<br>Metasta-<br>sen | TDT <sub>m</sub> 2<br>( Tage ) | Absolute TDT<br>( Tage ) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 0 - 29                 | 3                     | 11                          | 54                             | 23 - 116                 |
| 30 - 59                | 21                    | 62                          | 112                            | 9 - 378                  |
| 60 - 89                | 14                    | 41                          | 54                             | 7 - 162                  |

TDT<sub>m</sub> 2 = arithmetisches Mittel aus den Volumenverdoppelungszeiten aller Metastasen in den einzelnen Altersgruppen in Tagen ( siehe auch 2.5.4 b )

Absolute TDT = Schwankungen der realen Volumenverdoppelungszeiten in den einzelnen Altersgruppen

### 3. 12 Beziehungen zwischen dem Alter der Patienten und der Volumenverdoppelungszeit

Eine Abhängigkeit der Tumorverdoppelungszeit vom Alter konnte bei keiner Histologie festgestellt werden. Sowohl bei der Altersgruppe 0 - 29 Jahre als auch bei der Gruppe 60 - 89 Jahre können Verdoppelungszeiten mit kleinen und großen Werten gefunden werden ( siehe Tab. 5 ).

Betrachtet man jedoch die Gesamtheit aller Patienten dieser Studie, kann eine Beziehung zwischen dem histologischen Typus und dem Alter der Patienten gezeigt werden. So weisen Kinder und junge Leute gewöhnlich embryonale Tumoren, hämatologische und mesenchymale Tumoren ( Sarkome ) auf, während bei Erwachsenen, besonders im Alter, in der Regel Carcinome auftreten.

Diese Verteilung der Histologien kann auch in dieser Arbeit gezeigt werden :

Sarkome wurden bei Kindern und jungen Leuten gefunden, Carcinome bei Erwachsenen und im Alter ( siehe Tab. 1 a - f und Tab. 2 ).

### 3. 13 Die Verdoppelungszeiten von Lungenmetastasen von Primärtumoren vier verschiedener histologischer Gruppen und ihre Streuung

Die individuellen Werte jeder einzelnen Histologie wurden gemäß Henry's Methode ( auf der Ordinate die Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl nach dem Gaußschen Intervall und auf der Absisse in logarithmischem Maßstab die TDT ) aufgetragen. Anschliessend wurde für jede Histologie das geometrische Mittel mit dem Standardfehler des geometrischen Mittels berechnet.

Die Lungenmetastasen von Sarkomen zeigten mit kleinen TDT eine fast ideale log-normal Verteilung, das geometrische Mittel wies mit 39,3 Tagen und einem Standardfehler von 33.3 - 46.4 Tagen wiederum das schnellste Wachstum auf ( siehe Abb. 16 ).

Auch die Lungenmetastasen der Melanome zeigten eine fast ideale log-normal Verteilung, das geometrische Mittel lag mit 40.6 Tagen in der Grössenordnung der Sarkome, der Standardfehler wies mit 34.4 - 48.0 Tagen eine ähnliche Streuung wie die Sarkomgruppe auf ( siehe Abb. 17 ).

Bei den Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen konnte ebenfalls eine log-normal Verteilung der TDT festgestellt werden, das geometrische Mittel war mit 42.2 Tagen geringfügig höher als in der Gruppe der Sarkome und Melanome, der Standardfehler war jedoch mit 38.9 - 45.8 Tagen nahezu identisch mit denen der Sarkome und Melanome ( siehe Abb. 18 ).

Von der Gruppe der Sarkome, Melanome und Plattenepithelcarcinome setzt sich das geometrische Mittel von Lungenmetastasen der Adenocarcinome des Rectums mit 50.2 Tagen und einem Standardfehler von 41.8 - 60.2 Tagen deutlich ab, obwohl auch hier eine log-normal Verteilung der Werte zu erkennen war ( siehe Abb. 19 ).

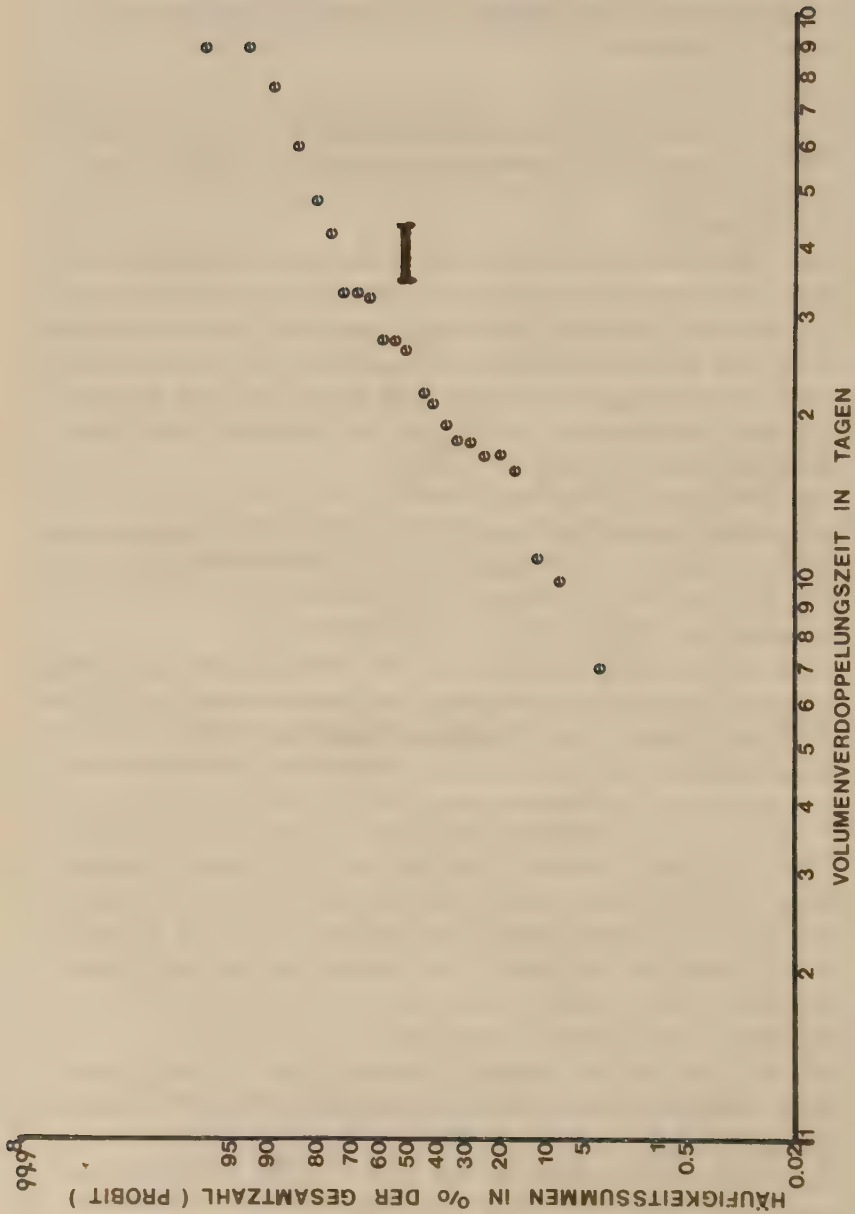


Abb. 16. - Verteilung der einzelnen TDT innerhalb der histologischen Gruppe Sarkome

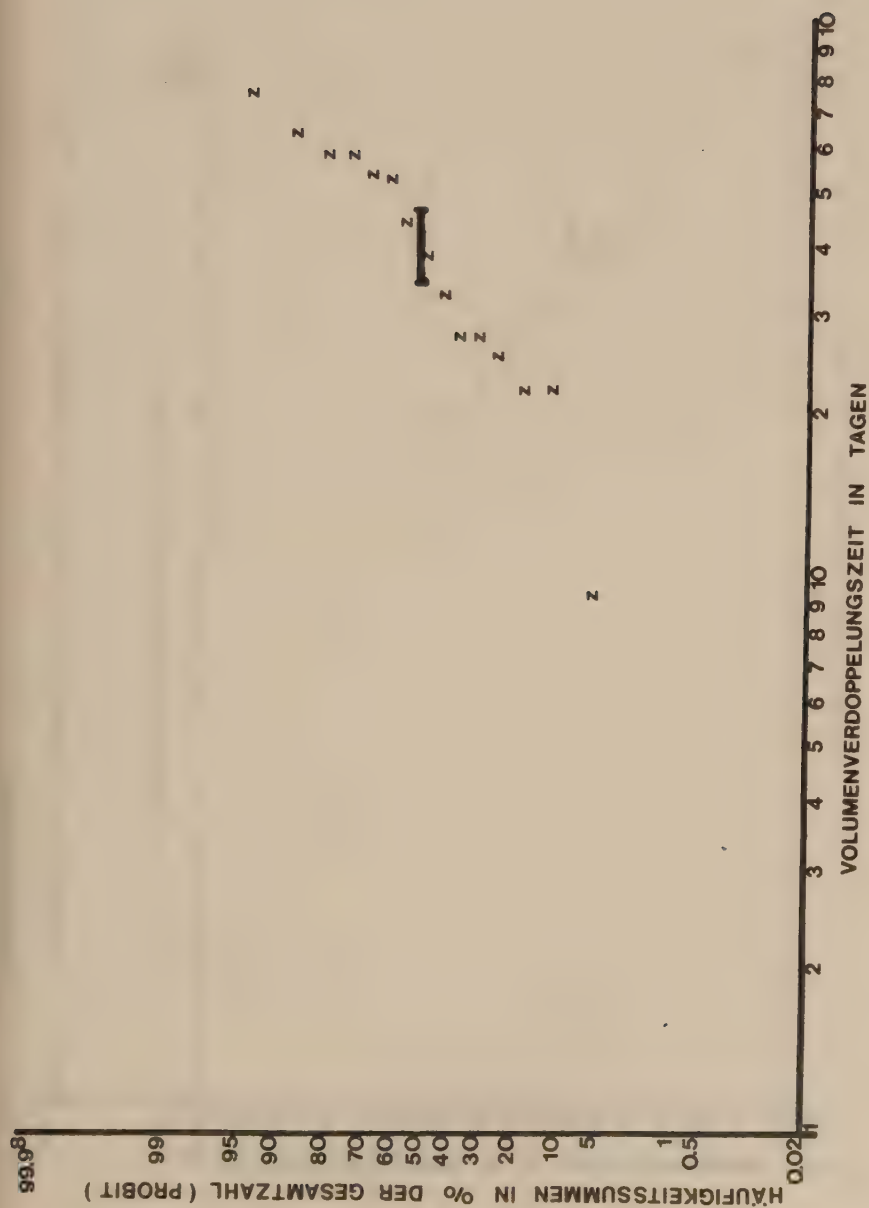


Abb. 17. - Verteilung der einzelnen TDT innerhalb der histologischen Gruppe Melanome

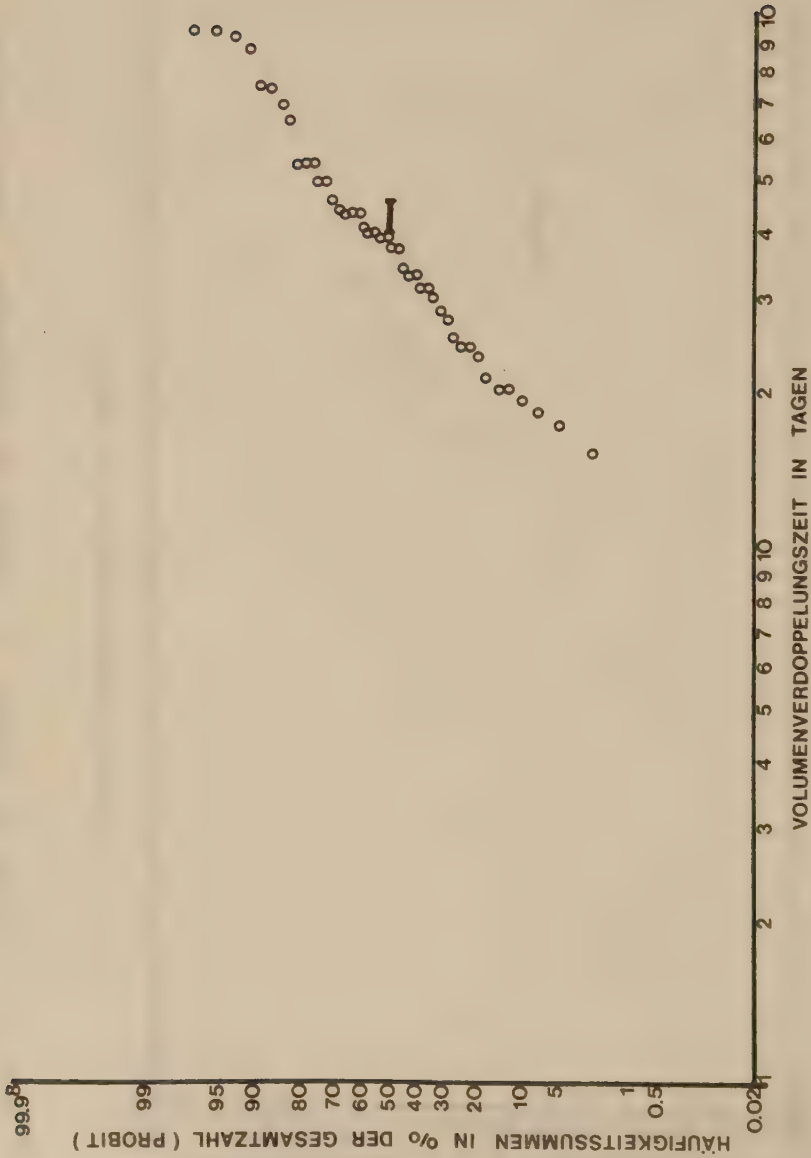


Abb. 18 . - Verteilung der einzelnen TDT innerhalb der histologischen Gruppe Platten -

epithelcarcinome

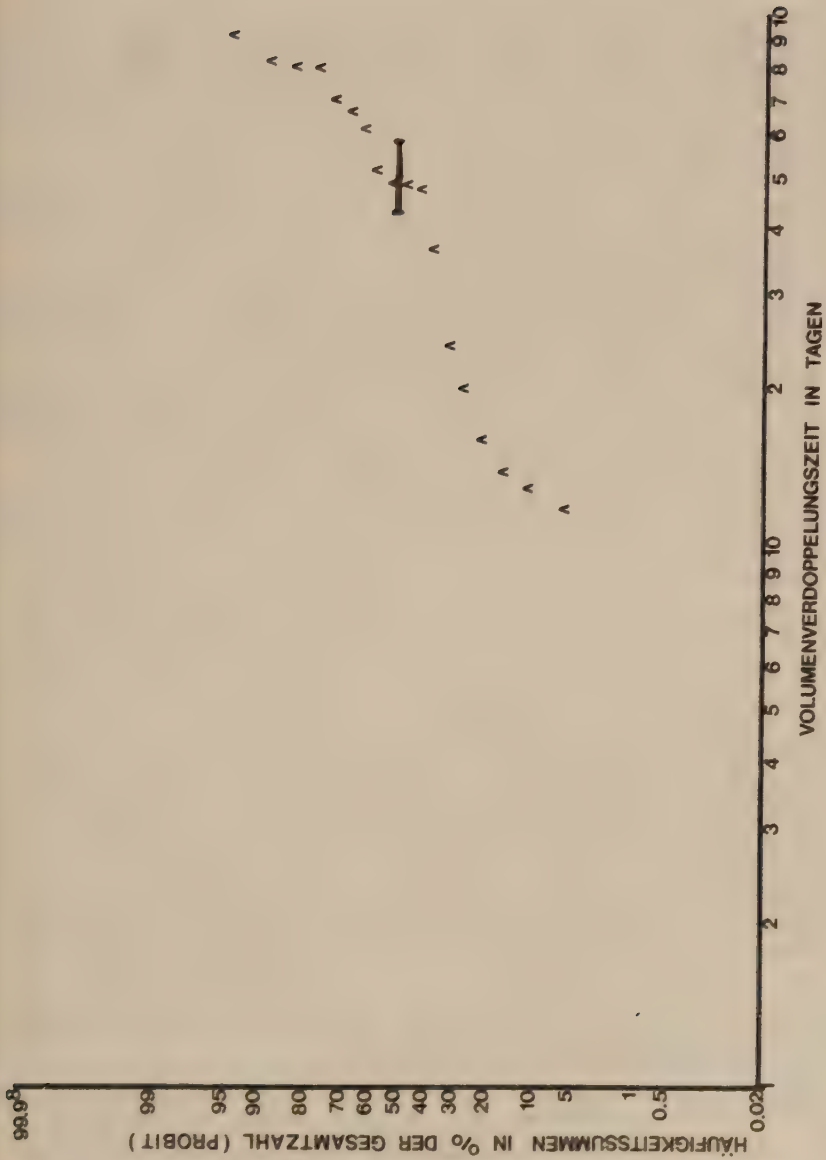


Abb. 19 . - Verteilung der einzelnen TDT innerhalb der histologischen Gruppe Adenocarcinome des Rectum

#### IV. Diskussion

Unter günstigsten Kontrastverhältnissen beginnt für den Geübten die Sichtbarkeit von Lungenmetastasen bei Durchmessern zwischen 5 und 8 mm ( 32 ). Um eine auswertbare Differenz der Herddurchmesser zu ermitteln, muss während der Beobachtungszeit der Durchmesser bei kleinen Herden um mindestens 3 mm, im allgemeinen aber um etwa 5 mm anwachsen. Die untere Grenze des direkten Nachweises dürfte bei einer Grösse des Tumors zwischen 3 und 6 mm Herddurchmesser liegen. Die Röntgendiagnostik von peripher im Lungenmantel gelegenen Tumoren dürfte unter einer räumlichen Grösse von 5 mm Herddurchmesser unmöglich sein, im Durchschnitt dem Wert über 10 mm Durchmesser entsprechen ( 53 ).

Spratt, Ter-Pogossian und Long ( 69 ) untersuchten 1963 ebenfalls in einer Studie die Möglichkeiten metastatische Herde in der Lunge auf konventionalen Röntgenaufnahmen zu entdecken. Dabei fanden sie, dass Tumoren von 10 bis 12 mm Durchmesser ohne Rücksicht auf ihre Lokalisation gut erkannt wurden. Tumoren von 6 mm Durchmesser wurden nur bei günstigster Lokalisation gesehen. Herde mit 3 mm Durchmesser wurden nur gesehen, wenn den Untersuchern genau gezeigt wurde, wo sie hinzusehen haben. In dieser Arbeit wurden deshalb Rundherde in der Lunge von 3 bis 6 mm Herddurchmesser nur dann verwendet, wenn retrospektiv ein Schatten als Metastase beurteilt werden konnte.

Die Messung des Durchmessers von Rundherden auf dem Röntgenbild ist mit einem Unsicherheitsfaktor zunächst noch unbekannter Grösse behaftet. Keller und Kallert ( 33 ) konnten in einer Studie zeigen, dass die Fehlerbreite bei der röntgenologischen Bestimmung der Volumenverdoppelungszeit von der Grössenzunahme des Tumors in der Zeit abhängig ist. Im Interesse einer nur annähernd exakten Ermittlung sind Beobachtungszeiten von mehr als 2, ja sogar 3 Volumenverdoppelungen zu fordern. Diese Forderung war für die meisten Metastasen erfüllt.

Auf die Schwierigkeiten der genauen Festlegung der Grenzpunkte beim Messen der Durchmesser von malignen Herden in der Lunge wurde schon im Kapitel 2 eingegangen. Nach den Untersuchungen von Mc Taggart ( 47 ) neigt der gleiche Untersucher stets zum

gleichen Urteil über die Grösse einer Verschattung. Mc Taggart teilt weiter mit, dass der Vergleich der Messungen gleicher Rundherde durch neun geübte Untersucher eine durchschnittliche Abweichung der gemessenen Durchmesser von 4 % erkennen lässt, dass aber der Fehler bei wiederholten Messungen des gleichen Untersuchers kleiner wird. In dieser Studie liegt der durchschnittliche Wert für die Abweichung der Herddurchmesser bei etwa 6 %.

Der Fehler der Durchmesserbestimmung von Rundherden der Lunge hat verschiedene Gründe: Randschärfe, Aufnahmegeometrie, verwendetes Filmmaterial und Entwicklungsbedingungen aus anderen Kliniken, Überprojektion, Überstrahlungseffekt bei sehr kleinen Herden sowie Reaktionen in Form von Ergussbildungen, etc. üben unterschiedliche Einflüsse auf die Auswertbarkeit des Röntgenbildes aus. Dennoch erscheint die Verwendung der Herddurchmesser von Metastasen, deren Werte unter 10 mm lagen, gerechtfertigt, da die Messabweichungen bei der Durchmesserbestimmung von mehr als 10 % erstens einen relativ kleinen Teil des Materials darstellen und zweitens sich gleichmässig über alle Grössen verteilen.

Es ist einleuchtend, dass die Bestimmung sehr exzentrischer Ellipsoide irrig sein wird. Die verwendete Methode zur Bestimmung von ellipsoiden Lungenherden scheint jedoch durch die Tatsache gerechtfertigt, dass sie eine korrekte Grösse wiedergibt, wenn die Verschattung sphärisch ist, und sie gibt eine ziemlich gute Annäherung für leicht ellipsoide Formen. Denn wenn die Form unverändert bleibt, was in den meisten Fällen während des Wachstums der Fall war, wird das berechnete Volumen proportional zur realen Grösse sein, d.h. das Verhältnis zwischen berechnetem und realem Volumen bleibt während des Wachstums konstant.

Für die Berechnung der Volumenverdoppelungszeit wurde für das Volumen ein aus erster und zweiter Messung erhaltener Mittelwert verwendet. Dieser liegt sicher dem realen Volumen der Lungenmetastasen näher, wenn der Tumor während der Beobachtungszeit seine Form nicht wesentlich verändert.

Die vorgestellten Tumore sind selbstverständlich nicht repräsentativ für alle Tumoren, weil nur solche Tumore gewählt wurden, die unbehandelte Lungenmetastasen haben, und das ist für die Mehrzahl der klinisch vorkommenden Tumore nicht der Fall.

Eine Trennung der Sarkome in Untergruppen, wie sie von anderen Autoren vorgeschlagen wurde ( 30 ), konnte in dieser Arbeit wegen der begrenzten Zahl der Fälle nicht durchgeführt werden. Fasst man jedoch die Chondromyxosarkome in einer Gruppe zusammen, so liegt der Mittelwert signifikant niedriger bei mittleren Tumorverdoppelungszeiten von 30 bis 34 Tagen gegenüber 42 bis 59 Tage der gesamten Sarkome.

Die Tumorverdoppelungszeiten schwanken zwischen 7 und 771 Tagen, die mittlere TDT für die Studie lag bei 85 Tagen ( 83 bis 101 Tage ). Charbit, Malaise und Frindel ( 8 ) fanden in einer Studie bei 546 Patienten eine mittlere TDT von 58 Tagen. Collins et al. ( 9 ) fanden bei 24 Patienten mit Lungenmetastasen eine mittlere TDT von 42 Tagen, für Metastasen von Colon- und Rectumcarcinomen sogar von 96 Tagen mit einer Streuung der realen Werte von 34 bis 210 Tagen. Ähnliche Zahlen wurden auch von Welin, Youker und Spratt ( 88 ) 1963 erhalten. Insgesamt werden in der internationalen Literatur mittlere Volumenverdoppelungszeiten für Lungenmetastasen verschiedener Histologie in der Grössenordnung zwischen 42 und 109 Tagen angegeben.

Spratt ( 71 ) untersuchte 1964 6 Lungenmetastasen von Knochen Sarkomen und fand eine Tumorverdoppelungszeit von 19 bis 72 Tagen mit einer mittleren TDT von 32 Tagen. Dies entspricht der mittleren TDT für Chondromyxosarkome in dieser Studie, die realen Werte lagen bei 30 bis 34 Tage.

Die Einteilung des gesamten Materials in 5 verschiedene histologische Gruppen und Volumenbereiche lässt erkennen, dass die Metastasen über 6 bis 11 Verdoppelungen, das sind 4 Dekaden, ihres röntgenologisch erkennbaren Zeitraumes verfolgt werden können. Damit kann eine Aussage über den beobachteten Zeitraum getroffen werden, die jedoch keine Rückschlüsse auf das präklinische Stadium erlaubt. Der grösste Teil des Wachstums von Tumoren findet ja bekanntlich im präklinischen Stadium statt.

Für Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen ist danach ein exponentielles Wachstum während der beobachteten Phase gegeben, wie dies auch in den Einzelabbildungen der verschiedenen Tumoren gezeigt werden konnte. Im Gegensatz dazu ergeben sich für die Lungenmetastasen von Adenocarcinomen des Rectums Hinweise auf ein Gompertz-Wachstum. Die Lungenmetastasen der Nierencarcinome lassen eine Aussage über das Vorliegen eines exponentiellen- oder Gompertz-Wachstums an Hand des vorliegenden Materials nicht eindeutig machen.

Bei den histologischen Gruppen zeigt sich unter Einbeziehung des Variationskoeffizienten, dass ein ideales exponentielles Wachstum der Metastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen möglich ist. Legt man eine Gerade durch die berechneten Mittelwerte in den verschiedenen Volumenbereichen, so kann diese Tendenz für Sarkome und Plattenepithelcarcinome eindeutig gesehen werden, während die Gerade durch die Mittelwerte von Nierencarcinomen zunehmende Verdoppelungszeiten erkennen lässt, ebenso für die Metastasen von Adenocarcinomen des Rectums.

Somit erscheint ein exponentielles Wachstum für die Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen im beobachteten Grössenbereich gegeben. Die Metastasen von Adenocarcinomen des Rectum und Nierencarcinomen weichen mit Zunahme des Volumens mehr und mehr von einem exponentiellen Wachstum ab, was durch die mögliche Wachstumsabbremung deutlich gemacht werden kann. Die theoretisch mögliche Wachstumsabbremung pro Verdoppelung lässt sich graphisch darstellen, indem man eine steilste sowie flachste Gerade durch die Volumenbereiche mit ihren Variationskoeffizienten zieht. So werden für die Gruppe der Sarkome und Plattenepithelcarcinome Verzögerungen von 0 - 4 beziehungsweise 0 - 6 Tagen pro Verdoppelung festgestellt. Bei den Melanomen liegt der Wert bei 6 - 14 Tagen. Die Wachstumsabbremung für Adenocarcinome des Rectum liegt bei 10 - 18 Tagen und den Nierencarcinomen 1 - 11 beziehungsweise 22 Tagen.

Teilt man die Metastasen in schnell, mittel und langsam wachsende Gruppen ein, wie es schon Collins et al. ( 9 ) gemacht haben, kann gezeigt werden, dass die Lungenmetastasen von Sarkomen,

Melanomen und Plattenepithelcarcinomen im allgemeinen schnelle und mittlere TDT aufweisen, während langsame TDT nur selten gefunden werden. Eine zweite Gruppe, zusammengesetzt aus Basalzellenepitheliom, Mammacarcinom, Parotismischtumor und Adenocarcinom des Rectum, tendieren zu mittleren und langsamen TDT, während kleine TDT in dieser Gruppe nicht gefunden wurden.

Wie Charbit et al. ( 8 ) festgestellt haben, hängt die Verdoppelungszeit von der Histologie ab. Es ist bekannt, dass im unterschiedlichen Alter unterschiedliche Tumortypen auftreten, die gegebenenfalls unterschiedliche Verdoppelungszeiten aufweisen. Die Verteilung der Histologien in Bezug auf Alter der Patienten entspricht den von Charbit et al. gemachten Feststellungen.

Zahlreiche Untersucher haben die Wachstumsgeschwindigkeit von menschlichen Tumoren - sowohl primäre wie auch metastatische - studiert ( 9, 10, 4, 5, 19, 21, 22, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 41, 42, 47, 52, 53, 67, 70, 71, 72, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93 ). Alle diese Studien beinhalteten eine relativ kleine Zahl von Patienten, wie diese Studie. Die Abweichungen der Wachstumsgeschwindigkeiten bei Tumoren derselben Histologie waren so, dass keine statistische Studie möglich war. Von Charbit et al. ( 8 ) wurden 546 Fälle gesammelt und in einer Studie ausgearbeitet. Dabei stellten sie, wie schon zuvor Spratt und Spratt ( 71 ), eine Lognormalverteilung der Tumorverdoppelungszeiten der Metastasen gleicher Histologie fest. Es konnte in dieser Studie nun ebenfalls gezeigt werden, dass die Verteilung der individuellen TDT für die verschiedenen histologischen Gruppen, die untereinander zum Teil eine beträchtliche Abweichung zeigten, log-normal ist. Bemerkenswert ist des weiteren die grosse Ähnlichkeit zwischen den Verteilungen, wie es durch die Parallelität der probit-log Kurven demonstriert werden kann. Die eigenen Daten werden mit denen von Charbit et al. ( 8 ) verglichen, um zu prüfen, ob eine Beziehung zwischen dem pathologischen Typ und der mittleren TDT ( geometrisches Mittel ) von menschlichen Tumoren besteht.

Vergleicht man das geometrische Mittel der Lungenmetastasen von Sarkomen, Plattenepithelcarcinomen und Adenocarcinomen mit den Medianwerten von Charbit et al. ( 8 ), die ebenfalls

das geometrische Mittel bestimmt haben, so lässt sich ein nahezu identischer Wert des geometrischen Mittels und seiner Streubreite für die Lungenmetastasen von Sarkomen feststellen ( siehe Tabelle 6 ).

Während Charbit et al. für die Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen im Gegensatz zu den Sarkomen signifikant grössere Medianwerte fanden, konnte in dieser Arbeit keine wesentliche Differenz des geometrischen Mittles und seiner Streubreite von Sarkomen und Plattenepithelcarcinomen gefunden werden. In beiden Arbeiten konnte jedoch ein deutlich langsames Wachstum für die Lungenmetastasen von Adenocarcinomen festgestellt werden, die Differenz des geometrischen Mittels und seiner Streubreite ist jedoch im Vergleich mit den Lungenmetastasen von Sarkomen und Plattenepithelcarcinomen nicht so gross wie bei Charbit et al. ( siehe Tabelle 6 ).

Es ist schwierig diese Unterschiede in den Ergebnissen von Charbit et al. und den eigenen Daten für die Lungenmetastasen von Plattenepithelcarcinomen und Adenocarcinomen zu interpretieren. Eine Erklärung für den kleineren Wert des geometrischen Mittels für Adenocarcinome könnte in der Tatsache bestehen, dass in dieser Arbeit nur die Werte von Adenocarcinomen des Rectum herangezogen wurden, während Charbit et al. ein grösseres Spectrum der Adenocarcinome untersucht haben. Es ist durchaus denkbar, dass eine Differenz in den Wachstumsraten von Adenocarcinomen des Magen-Darm-Traktes und Adenocarcinomen anderer Organe vorhanden ist.

Ob die annähernd identischen Werte für Sarkome und Plattenepithelcarcinome in dieser Arbeit gleiche Wachstumsgeschwindigkeiten dieser beiden histologischen Gruppen bedeuten, kann hier nicht beantwortet werden. Es müsste dazu eine grössere Zahl von Untersuchungen vorliegen, die eine ausführliche statistische Untersuchung dieser beiden histologischen Gruppen ermöglicht und so eine eindeutigere Aussage über die Wachstumsgeschwindigkeit erlaubt.

Ein Vergleich des geometrischen Mittels für Embryonaltumoren und Melanome war nicht möglich, da entsprechende Ergebnisse nicht bei beiden Untersuchern vorlagen.

Tab. 6 . - Vergleich der Medianwerte ( geometrisches Mittel )  
und ihrer Streubreite für verschiedene Histologien

| Histologie              | TDT in Tagen von<br>Charbit, Malaise,<br>Tubiana 1971 | TDT in Tagen<br>Eigene Daten |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|
| Embryonale Tumoren      | 27<br>( 22 - 33 ) *                                   | -                            |
| Sarkome                 | 41<br>( 35 - 50 ) *                                   | 39<br>( 33 - 46 ) *          |
| Melanome                | -                                                     | 41<br>( 34 - 48 ) *          |
| Plattenepithelcarcinome | 58<br>( 48 - 70 ) *                                   | 42<br>( 39 - 46 ) *          |
| Adenocarcinome          | 83<br>( 72 - 96 ) *                                   | 50<br>( 42 - 60 ) *          |

\*

Angabe des Standardfehlers in Klammern

Die fast ideale Lognormalverteilung der Tumorverdoppelungszeiten der gleichen histologischen Gruppe lässt klar erkennen, dass der geometrische Mittelwert mit seinem Standardfehler die ideale Aussage über die unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit ermöglicht. Die Beziehung zwischen histologischem Typ und Wachstumsgeschwindigkeit ist ebenfalls aus der Tabelle 6 zu ersehen.

## V. Zusammenfassung

Untersucht wurde das Wachstum von Lungenmetastasen nicht behandelter Patienten in Bezug auf ihren Wachstumsmodus. Bei einem Krankengut von etwa 12 000 Patienten der Jahre 1960 - 1970 wurden 165 nicht behandelte Patienten gefunden, von denen 38 Patienten in dieser Studie in 339 Einzelmessungen exakter bearbeitet werden konnten.

Drei verschiedene Wachstumsmodelle - exponentielles-, lineares- und Gompertz-Wachstum - wurden kurz erläutert und in einer Graphik dargestellt. Auf Röntgenaufnahmen - insbesondere Thoraxaufnahmen - kann die Volumenänderung von Tumoren in der Zeit relativ genau gemessen und die Verdoppelungszeit danach bestimmt werden. Der Zeitraum bis zur Verdoppelung eines Tumolvolumens ist als Tumorverdoppelungszeit definiert. Die verschiedenen Methoden der Berechnung der Tumorverdoppelungszeit werden dargestellt. Drei verschiedene Methoden zur Messung des Tumorumfanges werden erläutert.

Das Patientengut konnte in 6 verschiedene histologische Gruppen unterteilt werden. Für jede Gruppe wurden die TDT zwischen 2 Messungen, Tumorumfang sowie die TDT für die ganze Beobachtungszeit bestimmt. Um den Messfehler möglichst gering zu halten, erfolgte eine zweite Messung, um den Fehler der Durchmesserbestimmung zu errechnen. Ein Vergleich der beiden Messungen zeigte eine durchschnittliche Abweichung der gemessenen Durchmesser von 6 %.

Die Tumorverdoppelungszeiten lagen zwischen 7 und 734 Tagen für TDT(Vm) 1 beziehungsweise 7 und 376 Tagen für TDT(Vm) 2. Die Lungenmetastasen eines 14-jährigen Patienten mit einem Chondromyxosarkom zeigen über 3 Dekaden ihres röntgenologisch messbaren Wachstums ein konstantes, d.h. exponentielles Wachstum. Die Lungenmetastasen eines 61-jährigen Patienten mit einem Bronchusplattenepithelcarcinoms zeigen über 3 Dekaden ihres röntgenologisch erkennbaren Zeitraums ein konstantes, d.h. exponentielles Wachstum. Die Lungenmetastasen einer 42-jährigen Patientin mit einem Parotismisch- tumor zeigen über 2 Dekaden ihres röntgenologisch erkenn-

baren Zeitraums ein langsames Wachstum mit zunehmender Tumorgröße, d.h. sie folgen einem Gompertz-Wachstum. Ein Vergleich der histologischen Gruppen zeigt für die Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen ein exponentielles Wachstum, während die Lungenmetastasen von Nierencarcinomen und Adenocarcinomen des Rectum sowie eines Parotismischtumors eher einem Gompertz-Wachstum zu folgen scheinen.

Auch die Einordnung der Metastasen in willkürlich genormte Volumenbereiche von je einer Verdoppelung pro histologischem Typ lässt ein exponentielles Wachstum für Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen erkennen, während für die Lungenmetastasen von Nierencarcinomen und Adenocarcinomen des Rectum eine Aussage über das Vorliegen von exponentiellem- oder Gompertz-Wachstum nicht eindeutig möglich ist.

Ein Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der Tumorverdoppelungszeiten ergibt für Tumoren mit exponentiellem Wachstum keine wesentlichen Unterschiede, während bei Tumoren, die vom exponentiellen Wachstum abweichen, die Unterschiede doch erheblich sind.

Eine Abhängigkeit der Tumorverdoppelungszeit vom Alter konnte bei keiner Histologie festgestellt werden. Es besteht jedoch eine Beziehung zwischen dem pathologischen Typ des Tumors und dem Alter der Patienten. Ein Vergleich der Tumorfrequenz in Connecticut mit der vorliegenden Studie zeigt eine ähnliche Verteilung der Tumoren, es fehlen jedoch embryonale Tumoren und maligne Neurotumoren. Ein Vergleich der Tumorverdoppelungszeiten dieser Arbeit mit veröffentlichten Daten in der internationalen Literatur zeigt für Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen annähernd gleiche Werte.

Bei den gesammelten Tumoren liegt die mittlere TDT für das gesamte Patientengut bei 85 Tagen. Die Verteilung der individuellen Tumorverdoppelungszeiten der gleichen histologischen Gruppen zeigt eine fast ideale Lognormalverteilung.

Ein Vergleich des geometrischen Mittels mit den Ergebnissen von Charbit et al. zeigt konforme Werte mit 39 beziehungsweise 41 Tagen für Lungenmetastasen von Sarkomen, während die von Plattenepithelcarcinomen und Adenocarcinomen deutliche Differenzen aufweisen. Insgesamt zeigen die Lungenmetastasen von Sarkomen, Melanomen und Plattenepithelcarcinomen nahezu identische geometrische Mittel und Standardfehler.

Der geometrische Mittelwert mit seinem Standardfehler ermöglicht die ideale Aussage über die unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit. Die unterschiedlichen Wachstumsraten bei den verschiedenen histologischen Gruppen werden diskutiert.

Der Fragenkomplex Zellproliferation und Zellverlust in Bezug auf unterschiedlichen Wachstumsmodus ist einer anderen Dissertation vorbehalten.

Es bleibt zu wünschen übrig, dass noch mehr Daten über die Wachstumsraten von menschlichen Tumoren gesammelt werden, um eine statistische Studie über die Wachstumsraten von grossen Tumorguppen verschiedener pathologischer Typen und das Wachstum in verschiedenen Organen anlegen zu können, um dem Kliniker verlässlichere Daten über das Wachstum von Tumoren und ihre therapeutische Konsequenz in die Hand geben zu können.

## VI. Literaturverzeichnis

- ( 1 ) H.A. Ball, Samuels, T. :  
The relation of the Hypophy-  
sis to the growth of malig-  
nant tumors. JV. A study of  
the influence of nutritional  
factors on Walker tumor 256  
in relation to the effect of  
hypophysectomy.  
Amer. J. Cancer 32 ( 1938 ) 50
- ( 2 ) O. Barrett, Stenberg, E.S. :  
Pulmonary metastases from  
thyroid carcinoma.  
Ann. Intern. Med. 62 (1965) 70
- ( 3 ) B.H. Bolton :  
Pulmonary metastases from car-  
cinoma of the prostate : Inci-  
dence and case report of a  
long remission.  
J. Urolog. 94 (1965) 73
- ( 4 ) M.W. Brenner, Holsti, L.R.,  
Pertalla, Y. :  
The study by graphical analy-  
sis of the growth of human tu-  
mors and metastases of the lung  
Brit. J. Cancer 2 (1966) 1
- ( 5 ) K. Breur :  
Growth rate and radiosensitivi-  
ty of human tumors. I. Growth  
rate of human tumors.  
Europ. J. Cancer 2 (1966) 157
- ( 6 ) J.D. Broome :  
L-Asparaginase : the evolution  
of a new tumor inhibitory agent  
Trans. N.Y. Acad. Sci. 30 (1966)  
690
- ( 7 ) W.S. Bulloch, Lawrence, E.B. :  
Epidermal chalone and mitotic  
control in the V x 2 epider-  
mal tumor.  
Nature 220 (1968) 134
- ( 8 ) A. Charbit, Malaise, E.P.,  
Tubiana, M. :  
Relation between the patholo-  
gical nature and the growth  
rate of human tumors.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 307

- ( 9 ) V.P. Collins, Loeffler, R.K.,  
Tivey, H. : Observations on growth rates  
of human tumors.  
Amer. J. Roentgenol. 76 (1956)  
988
- ( 10 ) V.P. Collins : Time of occurrence of pulmonary  
metastasis from carcinoma of  
colon and rectum.  
Cancer 15 (1962) 387
- ( 11 ) H.P. Curutchet : Cell kinetics of human solid  
tumors.  
Clin. Res. 19 (1971) 490
- ( 12 ) J. Denekamp : The cellular proliferation  
kinetics of animal tumors.  
Cancer Res. 30 (1970) 393
- ( 13 ) L.A. Dethlefsen, Prewitt, J.  
M.S., Mendelsohn, M.L. : Analysis of tumor growth curves.  
J. Nat. Cancer 40/2 (1968) 388
- ( 14 ) W.D. Dewys, Pories, W.J.,  
Richter, M.C., Strain, W.H. : Inhibition of Walker 256 car-  
cinosarcoma growth by dietary  
zinc deficiency.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.  
135 (1970) 17
- ( 15 ) W.D. Dewys : Synchronous changes in the  
growth of a solid tumor and  
its metastases.  
Clin. Res. 19 (1971) 490
- ( 16 ) W.D. Dewys : Studies correlating the growth  
rate of a tumor and its meta-  
stases and providing evidence  
for tumor-related systemic  
growth retarding factors.  
Cancer Res. 32 (1972) 374
- ( 17 ) E. Frindel, Malaise, E.P.,  
Alpen, E., Tubiana, M. : Kinetics of cell proliferation  
of an experimental tumor.  
Cancer Res. 27 (1967) 1122
- ( 18 ) E. Frindel, Malaise, E.P.,  
Tubiana, M. : Cell proliferation kinetics  
in five human solid tumors.  
Cancer 22 (1968) 611

- ( 19 ) L.H. Garland, Coulson, W.,  
Wollin, E. :  
The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. Cancer 16 (1963) 694
- ( 20 ) J. Gershon-Cohen, Berger, S.M., Klickstein, H.S. :  
Roentgenography of breast cancer moderating concept of "Biologic predeterminism". Cancer 16 (1963) 961
- ( 21 ) E. Gerstenberg :  
Die Wachstumsrate maligner Tumore.  
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 670
- ( 22 ) E. Gerstenberg :  
Die Tumorverdoppelungszeit, ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 101/1 (1964) 39
- ( 23 ) R.J. Goldacre, Sylven, B. :  
On the access of blood-born dyes to various tumor regions. Brit. J. Cancer 16 (1962) 306
- ( 24 ) G.J. Goodman :  
Effects of one tumor upon the growth of another.  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2 (1957) 207
- ( 25 ) P.M. Gullino, Grantham, F.H., Smith, S.H., Haggerty, A.C. :  
Modification of the acid-base status of the internal milieu of tumors.  
J. Nat. Cancer Inst. 34 (1965) 857
- ( 26 ) J. Gurland, Johnson, R.O. :  
How reliable are tumor measurements ?  
JAMA 194/4 (1965) 973
- ( 27 ) G.M. Hahn, Stewart, J.R., Yang, S.-J., Parker, V. :  
Chinese Hamster Cell Monolayer Cultures : I. Changes in cell dynamics and modifications of the cell cycle with the period of growth.  
Exp. Cell Res. 49 (1968) 285

- ( 28 ) A.F. Hermens, Barendsen,  
G.W. :  
Cellular proliferation  
patterns in an experimental  
rhabdomyosarcoma in the rat.  
Europ. J. Cancer 3 (1967) 361
- ( 29 ) B. Holmberg :  
Inhibition of cellular adhesion  
and pseudopodia formation by a  
dialysable factor from tumor  
fluids.  
Nature 195 (1962) 45
- ( 30 ) W.L. Joseph, Morton, D.L.,  
Adkins, P.C. :  
Prognostic significance of tu-  
mor doubling time in evaluating  
operability in pulmonary meta-  
static disease.  
J. Thorac. Card. Surgery 61/1  
(1971) 23
- ( 31 ) O.H. Jversen :  
Kinetics of cellular prolifera-  
tion and cell loss in human  
carcinomas.  
Europ. J. Cancer 3 (1967) 389
- ( 32 ) H.L. Keller, Kallert, S. :  
Die röntgenologische Ermittlung  
der Wachstumsrate bei metasta-  
tischen Rundherden in der Lunge  
ihre Bedeutung und Folgerungen.  
Fortschr. Röntgenstr. 104/4  
(1966) 504
- ( 33 ) H.L. Keller, Kallert, S. :  
Die Genauigkeit der röntgenolo-  
gischen Bestimmung der Ver-  
doppelungszeit von Rundherden  
der Lunge.  
Fortschr. Röntgenstr. 109/3  
(1968) 315
- ( 34 ) E. Krokowski :  
Die Verdoppelungszeit von bö-  
artigen Tumoren - ihr Wert für  
die Krebsbekämpfung.  
Wiener Klin. Wschr. 15 (1965)  
258
- ( 35 ) E. Krokowski :  
Tumorstadium und Prognose.  
Deutscher Röntgenkongress 1966,  
Teil B, Sonderbände zur Strahlentherapie

- ( 36 ) A.K. Laird :  
therapie 64, Urban und Schwarzenberg München (1967) 87  
Dynamics of tumor growth :  
Comparison of growth rates  
and extrapolation of growth  
curve to one cell.  
Brit. J. Cancer 19 (1965) 278
- ( 37 ) A.K. Laird :  
Dynamics of tumor growth.  
Brit. J. Cancer 18 (1964) 490
- ( 38 ) P.K. Lala, Patt, H.M. :  
Cytokinetic analysis of tumor  
growth.  
Proc. N.A.S. 56 (1966) 1735
- ( 39 ) W.F. Loomis :  
Feedback control of growth and  
differentiation by carbon dioxide  
tension and related metabolic  
variables.  
D. Rudrick (ed), Cell organism  
and milieu, New York : The  
Ronald Press (1959) 253
- ( 40 ) J. Ludwig :  
Tumorzellen in Blut und Lymphe.  
Oncologia 14 (1961) 174
- ( 41 ) E.P. Malaise, Chavaudra, N.,  
Charbit, A. :  
Relationship between growth  
rate of human metastases, survival  
and pathological type.
- ( 42 ) E.P. Malaise, Chavaudra, N.,  
Tubiana, M. :  
The relationship between growth  
rate, labelling index and histological  
type of human solid tumors.  
Europ. J. Cancer 9 (1973) 305
- ( 43 ) C. Martinez, Miroff, G.,  
Bittner, J.J. :  
Effect of size and/or rate of  
growth of a transplantable  
mouse adenocarcinoma on lung  
metastases production.  
Cancer Res. 16 (1956) 313
- ( 44 ) W.V. Mayneord :  
On a law of growth of Jensens  
rat sarcoma.  
Amer. J. Cancer 16 (1932) 841

- ( 45 ) J.A. Mc Credie, Jnch, W.R.,  
Kruuv, J., Watson, T.A. :  
The rate of tumor growth in  
animals.  
Growth 29 (1965) 331
- ( 46 ) J.T. Mc Quitty, Dewys, W.D.,  
Monaco, L., Strain, W.H.,  
Rob, C.G., Apgar, J., Pories,  
J.W. :  
Inhibition of tumor growth by  
dietary zine deficiency.  
Cancer Res. 30 (1970) 1387
- ( 47 ) W.G. Mc Taggert :  
Estimation of growth rate ex-  
pressed as doubling time :  
Consistency of mechanics in-  
volved in determination.  
Unpublished.
- ( 48 ) M.L. Mendelsohn :  
Autoradiographic analysis of  
cell proliferation in spon-  
taneous breast cancer of C3H  
mouse. III. The growth fraction  
J. Nat. Cancer Inst. 28/5  
(1962) 1015
- ( 49 ) M.L. Mendelsohn :  
Cell proliferation and tumor  
growth.  
Cell proliferation ( Lamerton,  
L.F., Fry, R.J.M. eds ) London  
Blackwell Scientific Publica-  
tion (1963) 190
- ( 50 ) U. Mohr, Althoff, J.,  
Kinzel, V., Süß, R.,  
Volm, M. :  
Melanoma regression induced  
by "Chalone" : a new tumor in-  
hibiting principle acting in  
vivo.  
Nature 220 (1968) 138
- ( 51 ) G.E. Moore, Mount, D.,  
Tara, G., Schwartz, N. :  
Growth of human tumor cells  
in suspension cultures.  
Cancer Res. 23 (1963) 1735
- ( 52 ) M.H. Nathan, Collins, V.P.,  
Adams, R.A. :  
Differentiation of benign and  
malignant nodules by growth  
rate.  
Radiolog. 79 (1962) 221

- ( 53 ) H. Oeser, Krokowski, E.,  
Gerstenberg, E. :  
Die Bedeutung der Verdoppe-  
lungszeit von Tumoren für die  
Krebsbekämpfung.  
Münch. med. Wschr. 106 (1964)  
675
- ( 54 ) L.N. Owen, Steel, G.G. :  
The growth and cell population  
kinetic of spontaneous tumors  
in domestic animals.  
Brit. J. Cancer 23 (1969) 493
- ( 55 ) W. Porschen, Feinendegen, L. :  
In vivo Bestimmung der Zell-  
verluste bei Experimentaltumo-  
ren mit markiertem Joddeoxyuri-  
din.  
Strahlentherapie 137 (1969) 714
- ( 56 ) H. Rabes :  
Beeinflussung der Prolifera-  
tionsaktivität normaler und  
maligner Gewebe durch Hypo-  
physectomie.  
Zeitschr. f. Krebsforsch. 72  
(1969) 176
- ( 57 ) P. Rambert, Malaise, E.,  
Laugier, A., Schlienger,  
M., Tubiana, M. :  
Données sur la vitesse de  
croissance de tumeurs humaines  
Bulletin du Cancer 55 (1968)  
323
- ( 58 ) S.B. Refsum, Berdal, P. :  
Cell loss in malignant tumors  
in man.  
Europ. J. Cancer 3 (1967) 235
- ( 59 ) J.D. Regan, Vodopick, H.,  
Takeda, S., Lee, W.H.,  
Faulcon, F.M. :  
Serine requirements in leukemia  
and normal blood cells.  
Science 163 (1969) 1452
- ( 60 ) L.G. Rigler, O'Loughlin, B.J.,  
Tucker, R.C. :  
The duration of carcinoma of  
the lung.  
Dis. Chest 23 (1953) 50
- ( 61 ) L.G. Rigler :  
A roentgen study of evolution  
of carcinoma of the lung.  
J. Thorac. Surg. 34/3 (1957)  
283

- ( 62 ) T. Rytömaa, Kiviniemi, K. : Control of cell production in rat cholo-leukemia by means of the granulocytic chalone. Nature 220 (1968) 136
- ( 63 ) D.E. Rounds : A growth modifying factor from cell lines of human malignant origin. Cancer Res. 30 (1970) 2847
- ( 64 ) S.E. Salmon : Immunoglobulin synthesis and tumour cell number and the natural history of multiple myeloma. Brit. Med. Journal 2 (1971) 321
- ( 65 ) A. Schleich, Wrba, H. : Anwendung von mit  $^{32}\text{P}$  markierten Tumorzellen zur Bestimmung ihrer Teilungsgeschwindigkeit. Zeitschr. f. Krebsforsch. 59 (1953) 543
- ( 66 ) N. Schümmelfelder, Gimmy, J. : Zur Ätiologie und Pathogenese des Krebses. Münch. med. Wschr. 106/1 (1964) 1
- ( 67 ) M. Schwartz : A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer 14 (1961) 1272
- ( 68 ) H. Schwarz, Wolff, G. : Mathematische Betrachtungen zum Wachstum von Geschwülsten. Acta biol. med. german. 3/13 (1964) 378
- ( 69 ) J.S. Spratt, Ter-Pogossian, M., Long, R.T.L. : The detection and growth of intrathoracic neoplasms. Arch. Surg. 86 (1963) 283
- ( 70 ) J.S. Spratt, Spjut, H.J., Roper, C.L. : The frequency distribution on the rates of growth and the estimated duration of primary pulmonary carcinomas. Cancer 16 (1963) 687

- ( 71 ) J.S. Spratt, Spratt, T.L. : Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. Ann. Surg. 159/2 (1964) 161
- ( 72 ) G.G. Steel : Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours. Europ. J. Cancer 3 (1967) 381
- ( 73 ) G.G. Steel : Cell loss from experimental tumours. Cell Tissue Kinet. 1 (1968) 19
- ( 74 ) G.G. Steel, Lamerton, L.F. : Cell population kinetics and chemotherapy. Nat. Cancer Institut monograph No. 30 (1968) 29
- ( 75 ) G.G. Steel : The cell cycle in tumours : An examination of data gained by the technique of labelled mitoses. Cell Tissue Kinet. 5 (1972) 87
- ( 76 ) G.G. Steel, Hanes, S. : The technique of labelled mitoses : Analysis by automatic curve-fitting. Cell Tissue Kinet. 4 (1971) 93
- ( 77 ) H.D. Stoerk : The regression of lymphosarcoma implants in pyridoxine deficient mice. J. Biol. Chem. 172 (1947) 437
- ( 78 ) B. Sylven, Holmberg, B. : On the structure and biological effects of an newly discovered cytotoxic polypeptide in tumor fluids. Europ. J. Cancer 1 (1965) 199
- ( 79 ) J.F. Tannock : The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumor. Brit. J. Cancer 22 (1968) 258
- ( 80 ) J.F. Tannock, Steel, G.G. : Tumor growth and cell kinetics in chronacally hypoxic animals J. Nat. Canc. Inst. 45/1 ( 1970 ) 123

- ( 81 ) R.H. Tomlinson, Gray, L.H. : The histologic structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy.  
Brit. J. Cancer 9 (1955) 539
- ( 82 ) M. Tubiana : The kinetics of tumour cell proliferation and radiotherapy.  
Brit. J. Radiol. 44 (1971) 325
- ( 83 ) T.A. Watson : Cancer of the breast.  
Amer. J. Roentgenology 96/3 (1966) 547
- ( 84 ) D.R. Weir, Morningstar, W.A. : The effect of pyridoxine deficiency induced by desoxypyridoxine on acute leukemia of adults.  
Blood 9 (1954) 173
- ( 85 ) W. Weiss : Mitotic index of the primary tumor and its metastases in bronchogenic carcinoma.  
Amer. Rev. Resp. Dis. 99 (1969) 237
- ( 86 ) W. Weiss, Boucot, K.R., Cooper, D.A. : Survival of men with peripheral lung cancer in relation to histologic characteristics and growth rate.  
Amer. Rev. Resp. Dis. 98 (1968) 75
- ( 87 ) W. Weiss, Boucot, K.R., Cooper, D.A. : The survival of men with measurable proved lung cancer in relation to growth rate.  
Amer. J. Roentgen. 98 (1966) 404
- ( 88 ) S. Welin, Youker, J., Spratt, J.S. : The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study. (Malmö Technique)  
Amer. J. Roentgen. 90 (1963) 673

- ( 89 ) C.P. Winsor :  
The Gompertz curve as a growth curve.  
Proc. Nat. Acad. Sci. 18/1 (1932) 1
- ( 90 ) G. Wolff, Schwarz, H., Bohn, K.J. :  
Über das Wachstum von benignen Lungengeschwülsten und Lungenmetastasen.  
Med. Klin. 59/46 (1964) 1817
- ( 91 ) G. Wolff, Schwarz, H., Bohn, K.J. :  
Über das Wachstum des Bronchialcarcinoms.  
Dt. Gesundh. Wes. 46 (1964) 2129
- ( 92 ) G. Wolff :  
Die Bedeutung der Verdoppelungszeit für die Differentialdiagnose von Rundherden.  
Fortschr. Röntgenstr. 101/4 (1964) 366
- ( 93 ) G. Wolff :  
Über das Wachstum menschlicher Geschwülste.  
Arch. Geschwulstforsch. 29/1 (1967) 98
- ( 94 ) R.C. Young, De Vita, V.T. :  
Cell cycle characteristics of human solid tumors in vivo.  
Cell Tissue Kinet. 3 (1970) 285

## LEBENS LAUF

Am 30. Oktober 1948 wurde ich, Bernhard Martin Kiesel, als zweites Kind des Ingenieurs Karl Kiesel und dessen Ehefrau Maria, geborene Sigerist, in Wangen/Allgäu geboren.

Von 1955 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Wangen/Allgäu und trat anschliessend in das Privatgymnasium Stella Matutina, Feldkirch/Vlbg. Österreich, über. Dort absolvierte ich im Juni 1967 das deutsche Auslandsabitur.

Im Wintersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Philosophischen Fakultät der Universität Innsbruck für die Fachgebiete Philosophie, Geschichte, Physik und Chemie. Im Sommersemester 1968 wechselte ich an die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Fachgebiet Humanmedizin über.

Nach dem Wintersemester 1968/1969 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1970 die ärztliche Vorprüfung. Von September bis Dezember 1973 legte ich die ärztliche Prüfung ab. Am 30. April 1975 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Von Mai 1975 bis August 1976 war ich als grundwehrdienstleistender Sanitätsoffizier bei der Bundeswehr. Seit dem 1. August 1976 bin ich als Assistenzarzt in der Facharztweiterbildung für Chirurgie am Marienkrankenhaus in Trier beschäftigt.





